

Espacenet

Bibliographic data: DE 102005005446 (A1)

Bruchfeste Darreichungsformen mit retardierter Freisetzung

| | |
|---------------------|---|
| Publication date: | 2006-08-10 |
| Inventor(s): | ASHWORTH JUDY [DE]; ARKENAU ELISABETH [DE]; BARTHOLOMAEUS JOHANNES [DE] ± |
| Applicant(s): | GRUENENTHAL GMBH [DE] ± |
| Classification: | - international: A61K9/16; A61K9/20; A61K9/48; A61P1/00; A61P13/00; A61P17/00; A61P19/00; A61P27/00; A61P37/00; A61P5/00; A61P7/00; A61P9/00 - European: A61K9/20H6D |
| Application number: | DE200510005446 20050204 |
| Priority number(s): | DE200510005446 20050204 |
| Also published as: | <ul style="list-style-type: none">● ZA 200705836 (A)● US 2010151028 (A1)● US 2006193914 (A1)● US 20093111187 (A1)● RU 2007132975 (A)● more |
| Cited documents: | DE10336400 (A1) US2003124185 (A1) US2003118641 (A1) US5866164 (A) View all |

Abstract of DE 102005005446 (A1)

Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform, umfassend eine physiologisch wirksame Substanz (A) mit zumindest teilweise retardierter Freisetzung; gegebenenfalls einen oder mehrere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B); und ein synthetisches oder natürliches Polymer (C); wobei die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N aufweist.



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2005 005 446 A1 2006.08.10

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2005 005 446.3

(22) Anmeldetag: 04.02.2005

(43) Offenlegungstag: 10.08.2006

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/20 (2006.01)**

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 103 36 400 A1

US2003/01 24 185 A1

US2003/01 18 641 A1

US 58 66 164 A

WO 2004/0 26 262 A2

(74) Vertreter:

Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln

(72) Erfinder:

Ashworth, Judy, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE;

Arkenau, Elisabeth, Dr., 52066 Aachen, DE;

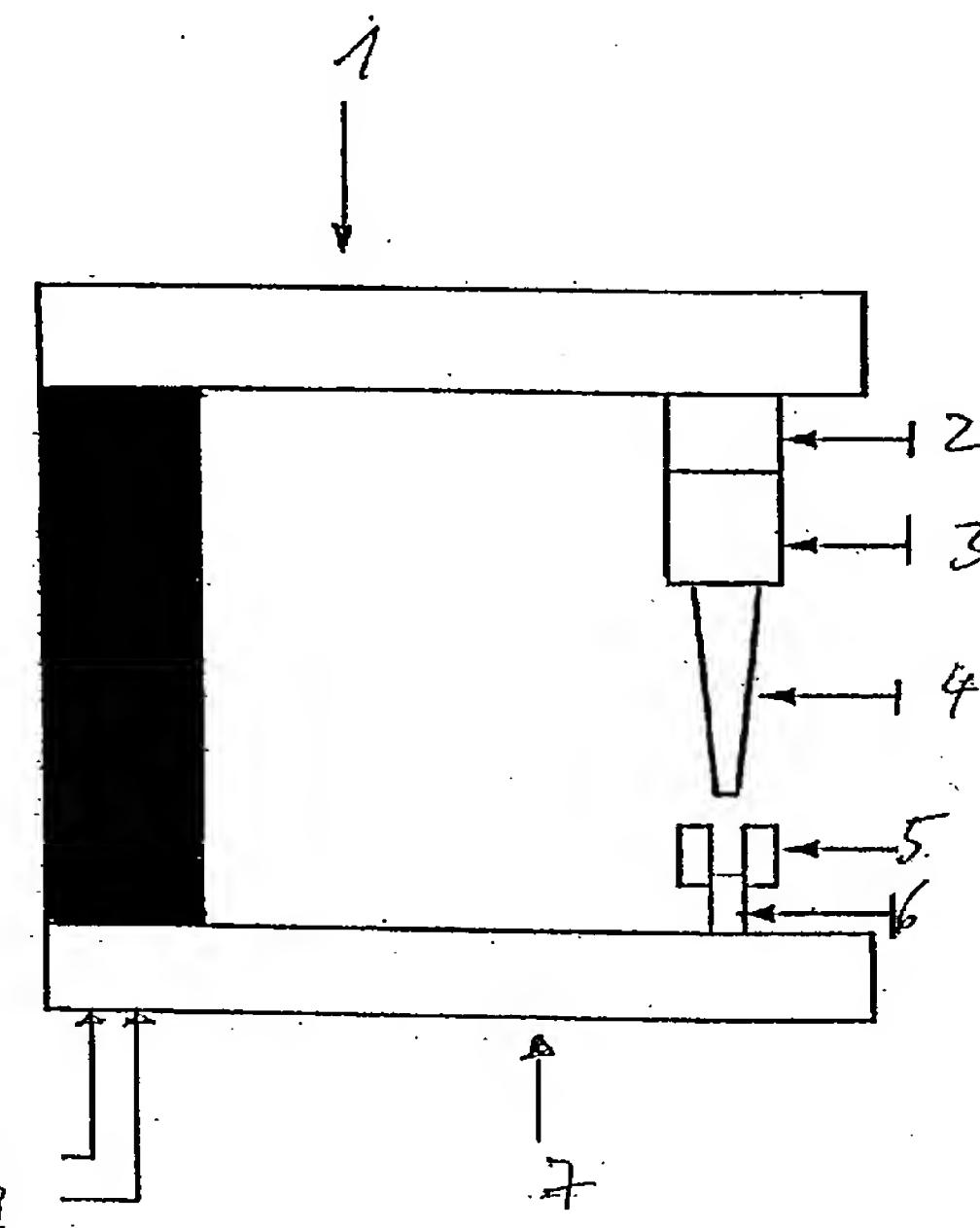
Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Bruchfeste Darreichungsformen mit retardierter Freisetzung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform, umfassend eine physiologisch wirksame Substanz (A) mit zumindest teilweise retardierter Freisetzung; gegebenenfalls einen oder mehrere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B); und ein synthetisches oder natürliches Polymer (C); wobei die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N aufweist.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Darreichungsform zur Verabreichung einer physiologisch wirksamen Substanz (A), wobei die Darreichungsform mechanisch stabilisiert ist, so dass sie mit herkömmlichen Methoden, wie Hämtern, Mahlen, Mörsern, etc., nicht, oder zumindest nur sehr schwierig zerkleinert werden kann. Die Substanz (A) wird aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform unter physiologischen Bedingungen mit einem zumindest teilweise retardierten Profil freigesetzt.

Stand der Technik

[0002] Zahlreiche physiologisch wirksame Substanzen, wie Nahrungsergänzungsmittel, Arzneistoffe, etc. werden als Retard-Formulierungen bereitgestellt, d.h. im Gegensatz zu herkömmlichen Formulierungen (z.B. sog. "immediate release" Formulierungen) werden die Substanzen aus diesen Formulierungen verzögert über eine vergleichsweise lange Zeitspanne, die oft mehrere Stunden beträgt, an den Organismus abgegeben. Die Freisetzung der Substanz aus der Darreichungsform einerseits und eine Metabolisierung bzw. Ausscheidung durch den Organismus andererseits gewährleisten einen relativ gleichmäßigen Blutplasmaspiegel der verabreichten Substanz. Als eine Folge davon kann häufig für den Patienten die Anzahl der pro Tag einzunehmenden Dosiseinheiten reduziert werden, oft ist eine Einnahme nur noch ein- oder zweimal am Tag erforderlich.

[0003] Retard-Formulierungen können in bestimmten Fällen auch das Ausmaß an Nebenwirkungen der Substanz vermindern. So treten z.B. bei einigen Arzneistoffen verstärkt Nebenwirkungen auf, wenn im Blutplasma zumindest vorübergehend eine bestimmte Grenzkonzentration des Arzneistoffs überschritten wird. Derartige Arzneistoffe sind daher für "immediate release" Formulierungen weitgehend ungeeignet, insbesondere wenn eine nur zwei- oder dreimalige tägliche Verabreichung erwünscht ist. Solche Arzneistoffe werden daher üblicherweise als Retard-Formulierungen verabreicht, wodurch eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs gewährleistet und das kurzfristige Auftreten hoher Konzentrationen verhindert werden.

[0004] Bei Retard-Formulierungen ist üblicherweise die physiologisch wirksame Substanz entweder in einer die Freisetzung steuernden Matrix eingebettet, und/oder die Darreichungsform ist mit einem Film überzogen, welcher die Freisetzung steuert.

[0005] Insbesondere ältere Patienten haben jedoch häufig Schwierigkeiten beim Einnehmen fester Darreichungsformen, wie Tabletten, Gelatinekapseln, etc. Sie verschlucken sich dabei und entwickeln mitunter ausgeprägte Aversionen gegen derartige Darreichungsformen.

[0006] Um diesem Problem zu begegnen, wurden verschiedene Apparaturen entwickelt, mit deren Hilfe feste Darreichungsformen zerkleinert oder pulverisiert werden können ("tablet crusher"). Die Anwendung solcher Apparaturen erfolgt beispielsweise durch das Pflegepersonal in Altenheimen. Den pflegebedürftigen Personen werden dann die Darreichungsformen nicht als Tablette etc., sondern als Pulver verabreicht, beispielsweise um die Schwierigkeiten beim Herunterschlucken von Tabletten zu umgehen.

[0007] Problematisch ist die Zerkleinerung der Darreichungsformen mit solchen Apparaturen jedoch, wenn es sich bei den Darreichungsformen um Retard-Formulierungen handelt. Die Zerkleinerung führt nämlich im Regelfall dazu, dass die innere Struktur der Darreichungsform, welche für die retardierte Freisetzung verantwortlich ist, zerstört wird, wodurch die retardierende Wirkung aufgehoben wird. Infolge der Zerkleinerung werden die Diffusionswege der enthaltenen physiologisch wirksamen Substanzen verkürzt und/oder die Diffusionsbarrieren entfernt. So weist eine Retard-Formulierung, bei welcher die verzögerte Freisetzung mit Hilfe eines Filmüberzugs erreicht werden soll, nach der Zerkleinerung nur noch auf einem geringen prozentualen Anteil ihrer Feststoffoberfläche den Filmüberzug auf. Als Folge davon wird nach Verabreichung häufig die gesamte in der Darreichungsform ursprünglich enthaltene physiologisch wirksame Substanz in relativ kurzer Zeit freigesetzt, wodurch sprunghaft für eine relativ kurze Zeitspanne eine vergleichsweise sehr hohe Plasmakonzentration der Substanz erreicht wird. Aus den ursprünglichen Retard-Formulierungen werden auf diese Weise "immediate release" Formulierungen.

[0008] Je nach physiologischer Wirksamkeit der Substanz kann dies jedoch erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen, in Extremfällen sogar bis zum Tod des Patienten führen. Beispiele für Substanzen mit einem solchen Gefährdungspotential sind Antiparkinsonmittel, Antiepileptika, Antidiabetika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, etc.

[0009] Im Regelfall sind diese Gefahren den Personen, welche die Darreichungsformen für sich selbst oder

für andere zerkleinern, nicht bewusst. Es wurden Todesfälle von Patienten bekannt, welche wahrscheinlich auf eine Pulverisierung von Retard-Formulierungen durch Krankenschwestern bzw. Pfleger zurückzuführen sind. Hinsichtlich weiterer Einzelheiten kann beispielsweise auf J.E. Mitchell, Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update. Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller et al., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R. Grittith et al., Tablet Crushing and the law: the implications for nursing; Prof. Nurse 2003; und J.G. Schier et al, Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine, Ann. Pharmacotherapy 2003 verwiesen werden.

[0010] Auch bei Kleinkindern können Retard-Formulierungen Probleme bereiten. So können Kinder häufig feste Darreichungsformen nicht von Süßigkeiten unterscheiden. Finden die Kinder solche Darreichungsformen, beispielsweise weil ihre Eltern diese aus Unachtsamkeit in der Wohnung haben herumliegen lassen, so besteht die Gefahr, dass die Kinder die Darreichungsformen für Bonbons halten, in den Mund nehmen und zerkaufen. Handelt es sich dabei um Retard-Formulierungen, welche einen Arzneistoff in einer Dosierung enthalten, die für einen Erwachsenen bestimmt ist, so besteht in einem solchen Fall für das Kind bereits durch die größere enthaltene Arzneistoffmenge die Gefahr einer Überdosierung. Durch das Zerkauen der Darreichungsform und die damit einhergehende Aufhebung der Retard-Wirkung wird diese Gefahr jedoch noch verstärkt, da die bereits ohnehin zu hohe Dosis zusätzlich auch noch innerhalb eines stark verkürzten Zeitintervalls freigesetzt wird, was bereits für einen Erwachsenen erhebliche Gefahren mit sich bringen würde, für ein Kind jedoch umso drastischere Folgen haben kann.

[0011] Das Kauen von Retard-Formulierungen kann auch bei Erwachsenen zu einer Überdosierung der enthaltenen Substanz führen. So zerkaufen Erwachsene die Darreichungsformen mitunter ganz bewusst, da sie sich – oft in Unkenntnis der Art und des Zwecks einer Retard-Formulierung – davon einen schnelleren Wirkungserfolg versprechen.

[0012] Eine bekannte Möglichkeit zur Reduzierung der Gefahren, welche von einer Zerkleinerung der Retard-Formulierungen ausgehen, besteht darin, der Darreichungsform Antagonisten, d.h. Gegenmittel, oder Verbindungen, die zu physiologischen Abwehrreaktionen führen, zuzusetzen, wobei die physiologische Wirkung dieser Zusatzstoffe möglichst nur dann entfaltet wird, wenn die Darreichungsform vor der Verabreichung zerkleinert wurde. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, dass die physiologisch wirksame Substanz dennoch in nichtretardierter Form verabreicht wird und dass der Organismus zusätzlich mit einer weiteren physiologisch wirksamen Substanz, z.B. einem Gegenmittel belastet oder eine Abwehrreaktion, wie z.B. Erbrechen, ausgelöst wird.

[0013] Es besteht daher ein Bedarf an pharmazeutischen Darreichungsformen mit retardierter Freisetzung, welche die Gefahr von Überdosierungen vermindern, so dass auf Gegenmittel etc. verzichtet werden kann.

Aufgabenstellung

[0014] Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine Darreichungsform bereitzustellen, welche eine physiologisch wirksame Substanz retardiert freisetzt, jedoch die Gefahr von Überdosierungen, insbesondere infolge einer unsachgemäßen Handhabung der Darreichungsform, wie Kauen, Mahlen, Mörsern, etc. vermindert.

[0015] Es wurde überraschend gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird durch eine Darreichungsform umfassend

- eine physiologisch wirksame Substanz (A) mit zumindest teilweise retardierter Freisetzung (= Komponente (A));
- gegebenenfalls einen oder mehrere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B) (= Komponente (B)); und
- ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) (= Komponente (C));

wobei die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N aufweist.

[0016] Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist über einen weiten Temperaturbereich eine mechanische Festigkeit auf, neben der Bruchfestigkeit ggf. auch ausreichende Härte und Schlagzähigkeit, so dass sie durch Kauen, Mörsern, Hämmern, etc. und auch mit Hilfe kommerziell erhältlicher Apparaturen zur Pulverisierung herkömmlicher Darreichungsformen praktisch nicht zerkleinert oder pulverisiert werden kann. Dabei wird dies nicht notwendigerweise durch die Härte der Darreichungsform erreicht. So kann insbesondere auch ihre Schlagzähigkeit dazu führen, dass sich die erfindungsgemäße Darreichungsform zwar infolge einer mechanischen Einwirkung von außen verformen lässt, beispielsweise mit Hilfe eines Hammers, dabei jedoch nicht in

mehrere Bruchstücke zerfällt. Eine Zerkleinerung gelingt selbst dann nicht, wenn die Darreichungsform zur Erhöhung ihrer Sprödigkeit zunächst abgekühlt wird, beispielsweise auf Temperaturen unterhalb von –25°C, –40°C oder etwa in flüssigem Stickstoff.

[0017] Als Folge davon bleibt die retardierte Freisetzung erhalten und eine Überdosierung infolge unsachgemäßer Handhabung der Darreichungsform wird effektiv verhindert.

[0018] Unter retardierter Freisetzung wird erfindungsgemäß bevorzugt ein Freisetzungsprofil verstanden, bei dem die physiologisch wirksame Substanz mit dem Ziel einer verlängerten therapeutischen Wirkung über einen längeren Zeitraum bei verringriger Einnahmefrequenz freigegeben wird. Insbesondere wird dies bei peroraler Verabreichung erreicht. Der Ausdruck "mit zumindest teilweise retardierter Freisetzung" umfasst erfindungsgemäß jegliche Darreichungsformen, welche eine modifizierte Freigabe der darin enthaltenen physiologisch wirksamen Substanzen gewährleisten. Bei den Darreichungsformen handelt es sich bevorzugt um überzogene oder nicht überzogene Darreichungsformen, die mit speziellen Hilfsstoffen, nach besonderen Verfahren oder durch Kombination beider Möglichkeiten hergestellt werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit oder den Ort der Freisetzung gezielt zu verändern. Hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs der Freigabe sind bei den erfindungsgemäßen Darreichungsformen folgende Arten umfasst: verzögerte Freigabe (extended release, delayed release), gestaffelte Freigabe (repeat action release), hinhaltende Freigabe (prolonged release) und gleichmäßig hinhaltende Freigabe (sustained release). Hinsichtlich weiterer Einzelheiten kann beispielsweise verwiesen werden auf K.H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, WVG Stuttgart, 1999.

[0019] In einer bevorzugten Ausführungsform setzt die erfindungsgemäße Darreichungsform unter physiologischen Bedingungen nach 5 Stunden höchstens 99%, bevorzugter höchstens 90%, bevorzugter höchstens 75%, noch bevorzugter höchstens 50%, am bevorzugtesten höchstens 40% und insbesondere höchstens 30% der Substanz (A) frei. Dabei ist es besonders bevorzugt, dass die Darreichungsform in diesem Fall weder Tramadol Hydrochlorid, noch Oxycodon Hydrochlorid, bevorzugter kein Opioid [N02A] enthält (zur Bedeutung von "N02A" siehe unten). Die Freisetzung wird dabei bevorzugt gemäß den standardisierten Verfahren im Europäischen Arzneibuch ermittelt, vorzugsweise unter den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen.

[0020] Durch den Einsatz bestimmter Polymere in geeigneter Menge und unter geeigneten Bedingungen wird erfindungsgemäß erreicht, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N, vorzugsweise mindestens 500 N aufweist (gemessen, wie in der Beschreibung angegeben). Dadurch gelingt es, eine Zerkleinerung, z.B. ein Pulverisieren der Darreichungsform mit üblichen Mitteln wirksam zu verhindern.

[0021] Unter einer Zerkleinerung wird erfindungsgemäß die Pulverisierung der Darreichungsform unter Krafteinwirkung mit üblichen Mitteln, wie z. B. Mörser und Pistill, Hammer, Schlegel oder anderen gebräuchlichen Mitteln zum Pulverisieren, insbesondere auch eigens dafür entwickelten Vorrichtungen (tablet crusher) verstanden, wobei ein gegebenenfalls anfallender Feinanteil (Teilchengröße gleich oder kleiner 0,3 mm) von 5 Gew.-% nicht überschritten werden darf.

[0022] Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist daher zur Verhinderung der Überdosierung physiologisch wirksamer Substanzen geeignet, insbesondere von Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneistoffen, welche in Retard-Formulierungen bereitgestellt werden. Auf Gegenmittel, Reizstoffe, etc. kann dabei verzichtet werden. Neben der Verhinderung von Überdosierungen und den damit einhergehenden Risiken für den Patienten gewährleisten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen außerdem, dass die übrigen Vorteile der Retard-Formulierung, wie beispielsweise eine gleichmäßige Freigabe über einen längeren Zeitraum, erhalten bleiben und nicht ohne weiteres aufgehoben werden können.

[0023] Zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird mindestens ein synthetisches oder natürliches Polymer (C) eingesetzt, welches maßgeblich zur erhöhten Bruchfestigkeit der Darreichungsform beiträgt. Die Bruchfestigkeit der Darreichungsform beträgt mindestens 400 N, wobei die Bruchfestigkeit nach der in der Beschreibung angegebenen Methode bestimmt wird. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die Bruchfestigkeit der Darreichungsform mindestens 500 N, bevorzugter mindestens 600 N, bevorzugter mindestens 700 N, noch bevorzugter mindestens 800 N, noch bevorzugter mindestens 900 N, am bevorzugtesten mindestens 1000 N und insbesondere mindestens 1100 N.

[0024] Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform mindestens ein Polymer (C) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyalkylenoxid, vorzugsweise Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid; Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, Poly(hydroxyfett-

säuren), wie z. B. Poly(3-hydroxybutyrat-co-3-hydroxyvalerat) (Biopol®), Poly(hydroxyvaleriansäure), Polycaprolacton, Polyvinylalkohol, Polyesteramid, Polyethylensuccinat, Polylacton, Polyglykolid, Polyurethan, Polyvinylpyrrolidon, Polyamid, Polylactid, Polyacetal (z.B. Polysaccharide ggf. mit modifizierten Seitenketten), Polylactidglykolid, Polylacton, Polyglykolid, Polyorthoester, Polyanhydrid, Blockpolymer aus Polyethylenglykol und Polybutylenterephthalat (Polyactive®), Polyanhydrid (Polifeprosan), deren Copolymerisaten, und Mischungen aus mindestens zwei der genannten Polymere.

[0025] Bevorzugt sind hochmolekulare, thermoplastische Polyalkylenoxide. Besonders bevorzugt sind hochmolekulare Polyethylenoxide mit einem, vorzugsweise gewichtsmittleren Molekulargewicht (M_w) oder viskositätsmittleren Molekulargewicht (M_n) von mindestens $0,5 \cdot 10^6$ g/mol, bevorzugt mindestens $1,0 \cdot 10^6$ g/mol, bevorzugter mindestens $2,5 \cdot 10^6$ g/mol, noch bevorzugter mindestens $5,0 \cdot 10^6$ g/mol, am bevorzugtesten mindestens $7,5 \cdot 10^5$ g/mol und insbesondere mindestens $10 \cdot 10^6$ g/mol, bevorzugt 1,0 bis $15 \cdot 10^6$ g/mol. Dem Fachmann sind geeignete Methoden bekannt, wie M_w bzw. M_n bestimmt werden können. Vorzugsweise erfolgt die Bestimmung von M_n durch Theologische Messungen und die Bestimmung von M_w durch Gelpermeationschromatographie (GPC) an geeigneten Phasen.

[0026] Die Polymere (C) weisen bei 25 °C bevorzugt eine Viskosität von 4.500 bis 17.600 cP, gemessen in einer 5 Gew.-% wässrigen Lösung mit Hilfe eines Brookfield Viskosimeters, Model RVF (Spindel Nr. 2/Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm), von 400 bis 4.000 cP, gemessen an einer 2 Gew.-% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 1 bzw. 3/Rotationsgeschwindigkeit 10 rpm) bzw. von 1.650 bis 10.000 cP, gemessen an einer 1 Gew.-% wässrigen Lösung mit Hilfe des genannten Viskosimeters (Spindel Nr. 2/Rotationsgeschwindigkeit 2 rpm) auf.

[0027] Das Polymer (C) wird bevorzugt als Pulver eingesetzt. Es kann in Wasser löslich sein.

[0028] Vorzugsweise wird das Polymer (C) in einer Menge von mindestens 20 Gew.-%, bevorzugter mindestens 30 Gew.-%, noch bevorzugter mindestens 40 Gew.-%, am bevorzugtesten mindestens 50 Gew.-% und insbesondere mindestens 60 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

[0029] Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich für die Verabreichung von mehreren physiologisch wirksamen Substanzen (A) in einer Darreichungsform. Vorzugsweise erhält die Darreichungsform nur eine bestimmte physiologisch wirksame Substanz (A), bevorzugt ein Nahrungsergänzungsmittel oder einen Arzneistoff (= pharmazeutischen Wirkstoff).

[0030] In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform enthält sie keine psychotrop wirkende Substanz. Dem Fachmann ist bekannt, welche Substanzen eine psychotrope Wirkung haben. Gemeinhin haben Substanzen, welche psychische Prozesse beeinflussen, eine psychotrope Wirkung, d.h. eine spezifische Wirkung auf psychische Funktionen. Substanzen mit psychotroper Wirkung können somit die Stimmung beeinflussen, entweder aufhellend oder dämpfend. Zum Zwecke der Beschreibung zählen insbesondere Opioide, Stimulanzien, Tranquillizer (Barbiturate und Benzodiazepine) und weitere Betäubungsmittel zu den Substanzen mit psychotroper Wirkung. Bevorzugt handelt es sich bei Substanzen mit psychotroper Wirkung um Substanzen, die insbesondere bei nicht bestimmungsgemäßer Art der Verabreichung (insbesondere in der Absicht eines Missbrauchs) ein gegenüber der bestimmungsgemäßen oralen Applikation beschleunigtes Anfluten des Wirkstoffes mit dem von einem Missbraucher gewünschten Ergebnis bewirken, nämlich den Kick. Dieser Kick kann z.B. erreicht werden, wenn die gepulverte Darreichungsform nasal appliziert, d. h. geschnupft wird. Bevorzugt sind Substanzen mit psychotroper Wirkung solche Substanzen, welche (bei entsprechender Dosierung, Darreichungsform und Darreichungsart) die menschliche Verstandestätigkeit und/oder Sinneswahrnehmung in einer Weise beeinflussen, dass sie grundsätzlich zu einem Missbrauch geeignet sind.

[0031] Die folgenden Opioide, Tranquillanzien oder anderen Betäubungsmittel sind Substanzen mit psychotroper Wirkung und sind daher erfindungsgemäß bevorzugt nicht in der Darreichungsform enthalten: Alfentanil, Allobarbital, Allylprodin, Alphaprodin, Alprazolam, Amfepramon, Amfetamin, Amfetaminil, Amobarbital, Anileridin, Apocodein, Barbital, Bemidon, Benzylmorphin, Bezitramid, Bromazepam, Brotizolam, Buprenorphin, Butobarbital, Butorphanol, Camazepam, Carfentanil, Cathin/D-Norpseudoephedrin, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clofedanol, Clonazepam, Clonitazen, Clorazepat, Clotiazepam, Cloxazolam, Cocain, Codein, Cyclobarbital, Cyclorphan, Cyprenorphin, Delorazepam, Desomorphin, Dextromoramide, Dextropropoxyphen, Dezocin, Diamorphid, Diamorphon, Diazepam, Dihydrocodein, Dihydromorphin, Dihydromorphon, Dimenoxadol, Dimephettamol, Dimethylthiambutin, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, Dronabinol, Eptazocin, Estazolam, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambutin, Ethylloflazepat, Ethylmorphin, Etonitazen, Etorphin, Fencamfamin, Fenetyllin, Fen-

pipramid, Fenproporex, Fentanyl, Fludiazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Halazepam, Haloxazolam, Heroin, Hydrocodon, Hydromorphon, Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, Ketazolam, Ketobemidon, Levacetylmethadol (LAAM), Levomethadon, Levorphanol, Levophenacylmorphan, Levoxemacin, Lofentanil, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Mazindol, Medazepam, Mefenorex, Meperidin, Meprobamat, Metapon, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, Metamfetamin, Methadon, Methaqualon, 3-Methylfentanyl, 4-Methylfentanyl, Methylphenidat, Methylphenobarbital, Methyprylon, Metopon, Midazolam, Modafinil, Morphin, Myrophin, Nabilon, Nalbuphen, Nalorphin, Narcein, Nicomorphin, Nimetazepam, Nitrazepam, Nordazepam, Norlevorphanol, Normethadon, Normorphin, Norpipanon, Opium, Oxazepam, Oxazolam, Oxycodon, Oxymorphon, Papaver somniferum, Papaveretum, Pemolin, Pentazocin, Pentobarbital, Pethidin, Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, Phenmetrazin, Phenobarbital, Phentermin, Pinazepam, Pipradrol, Piritramid, Prazepam, Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, Remifentanil, Secbutabarbital, Secobarbital, Sufentanil, Temazepam, Tetrazepam, Tilidin (cis und trans)), Tramadol, Triazolam, Vinylbital, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, (1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, (1R, 2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol, (1S, 2S)-3(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (2R, 3R)-1-Dimethylamino-3(3-Methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, (1RS, 3RS, 6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol, vorzugsweise als Racemat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-xpropionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(4-isobutyl-phenyl)-propionat, 3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohex-1-enyl)-phenyl 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yl)-propionat, (RR-SS)-2-Acetoxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-trifluoromethyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-4-Chloro-2-hydroxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methyl-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-4-methoxy-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2-Hydroxy-5-nitro-benzoesäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester, (RR-SS)-2',4'-Difluoro-3-hydroxy-biphenyl-4-carbonsäure 3-(2-dimethylaminomethyl-1-hydroxy-cyclohexyl)-phenyl ester sowie entsprechende Stereoisomere Verbindungen, jeweils deren entsprechende Derivate, physiologisch verträglichen Enantiomere, Stereoisomere, Diastereomere und Racemate und deren physiologisch verträglichen Derivate, vorzugsweise Ether, Ester oder Amide, und jeweils deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Salze und Solvate, besonders bevorzugt Hydrochloride.

[0032] Insbesondere bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform keine Substanz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Opioiden [A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA,], Barbituraten [N01AF, N01AG, N03AA], Benzodiazepin-Derivaten [N03AE], Mitteln zur Behandlung der Opiatabhängigkeit [N07BC], Anxiolytika [N05B], Hypnotika und Sedativa [N05C], Psychostimulanzien, Mitteln zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) und Nootropika [N06B], Antiemetika [A04A], Abmagerungsmitteln ausgenommen Diätetika [A08A], zentral wirkenden Muskelrelaxantien [M03B], und Antidotan [V03AB]. Die in eckigen Klammern angegebenen Bezeichnungen entsprechen dabei dem ATC-Index, wie er von der WHO zur Klassifizierung der Arzneistoffe verwendet wird (bevorzugter Stand: Januar 2005). Hinsichtlich weiterer Einzelheiten zum ATC-Index kann beispielsweise verwiesen werden auf U. Fricke, J. Günther, Anatomischtherapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Wissenschaftliches Institut der AOK; und Swiss Pharmaceutical Society, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press; 18th edition (January 31, 2004).

[0033] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform keine den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe, d.h. Stoffe, die bei Applikation über den Nasen- und/oder Rachenraum eine Reaktion des Körpers hervorrufen, welche entweder für den Patienten so unangenehm ist, dass er die Applikation nicht weiter fortsetzen will oder kann, so z.B. ein Brennen, oder auf physiologische Art und Weise einer Aufnahme des entsprechenden Wirkstoffes entgegenwirken, z.B. über eine vermehrte nasale Sekretbildung oder Niesen. Weitere Beispiele für den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe sind solche Stoffe, die ein Brennen, einen Juckreiz, einen Niesreiz, eine vermehrte Sekretbildung oder eine Kombination mindestens zweier dieser Reize verursachen. Entsprechende Stoffe und deren üblicherweise einzusetzenden Mengen sind dem Fachmann bekannt. So basieren einige der den Nasen- und/oder Rachenraum reizenden Stoffe auf einem oder mehreren Inhaltsstoffen oder einem oder mehreren Pflanzenteilen einer Scharfstoffdroge. Entsprechende Scharfstoffdrogen sind dem Fachmann an sich bekannt und werden beispielsweise in "Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe" von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, Seiten 82 ff., beschrieben. Die entsprechende Be-

schreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0034] Ferner enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform bevorzugt keine Antagonisten für die physiologisch wirksame Substanz (A), vorzugsweise keine Antagonisten gegen psychotrope Substanzen, insbesondere keine Antagonisten gegen Opioide. Für eine gegebene physiologisch wirksame Substanz (A) geeignete Antagonisten sind dem Fachmann bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate vorliegen. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform keine Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe umfassend Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates; und kein Neuroleptikum, z.B. eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe umfassend Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Pipanneron, Melperol und Bromperidol.

[0035] Darüber hinaus enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform bevorzugt kein Emetikum. Emetika sind dem Fachmann bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate vorliegen. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform kein Emetikum auf Basis eines oder mehrerer Inhaltsstoffe von Radix Ipecacuanhae (Brechwurzel), z.B. auf Basis des Inhaltsstoffes Emetin, wie sie z.B. in „Pharmazeutische Biologie – Drogen und ihre Inhaltsstoffe“ von Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2., bearbeitete Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 beschrieben werden. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung. Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform auch kein Apomorphin als Emetikum.

[0036] Schließlich enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform bevorzugt auch keinen Bitterstoff. Bitterstoffe sowie die für den Einsatz wirksamen Mengen sind der US-2003/0064099 A1 zu entnehmen, deren entsprechende Offenbarung als Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gelten soll und hiermit als Referenz eingeführt wird. Beispiele für Bitterstoffe sind Aromaöle, wie Pfefferminzöl, Eukalyptusöl, Bittermandelöl, Menthol, Fruchtaromastoffe, Aromastoffe von Zitronen, Orangen, Limonen, Grapefruit oder Mischungen davon, und/oder Denatonium-Benzoat.

[0037] Somit enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform bevorzugt weder Substanzen mit psychotroper Wirkung, noch den Nasen- und/oder Rachenraum reizende Stoffe, noch Antagonisten für die physiologisch wirksame Substanz (A), noch Emetika, noch Bitterstoffe.

[0038] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform als physiologisch wirksame Substanz (A) ein Nahrungsergänzungsmittel. Nahrungsergänzungsmittel enthalten bevorzugt einen oder mehrere Nährstoffe in konzentrierter, dosierter, lebensmittel-untypischer Form.

[0039] Sie sollen die tägliche Nahrung in den Fällen ergänzen, in denen eine Versorgung durch die Nahrung unzureichend ist bzw. eine Ergänzung gewünscht wird. Bevorzugt ist das Nahrungsergänzungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Enzymen, Fettsäuren, Aminosäuren, und Antioxidantien. Besonders bevorzugte Nahrungsergänzungsmittel sind Vitamine, Provitamine und deren Derivate, insbesondere Retinol, Calcitriol, Tocopherol, Phyllochinon, Thiamin, Riboflavin, Folsäure, Niacin (insbesondere Nicotinamid), Pantothensäure, Pyridoxal, Cobalamin, L-Ascorbinsäure, Biocytin, Biotin, und Karotinoide.

[0040] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform als physiologisch wirksame Substanz (A) einen Arzneistoff (= pharmazeutischen Wirkstoff), der eine Anwendung der Darreichungsform als Arzneimittel begründet und Ursache für deren Wirksamkeit ist. Als Arzneistoffe kommen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform grundsätzlich alle bekannten Arzneistoffe infrage, wobei die Arzneistoffe als solche, in Form ihrer Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer entsprechenden Salze oder Solvate, als Racemate oder in angereicherter Form eines oder mehrerer Stereoisomere in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen können.

[0041] Besonders bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Substanz (A) oder mehrere Substanzen (A) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
– Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des alimentären Systems und Stoffwechsels

[A]; insbesondere Stomatologika [A01], Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von säurebedingten Erkrankungen [A02], Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von funktionellen gastrointestinalen Störungen [A03], Serotonin-5HT₃-Antagonisten [A04AA], Antihistaminika [A04AB], Mitteln zur Gallen- und Lebertherapie [A05], Laxanzien [A06], Intestinalen Antiinfektiva [A07A], Intestinalen Adsorbentien [A07B], Elektrolyten mit Kohlenhydraten [A07C], Intestinalen Antiphlogistika [A07E], Mikrobiellen Antidiarrhoika [A07F], Digestiva einschließlich Enzymen [A09], Antidiabetika [A10], Vitaminen [A11], Mineralstoffen [A12], Anabolika zur systemischen Anwendung [A14] und Appetit stimulierenden Mitteln [A15];

- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Bluts und der blutbildenden Organe [B]; insbesondere antithrombotischen Mitteln [B01], Antihämorrhagika [B02], Antianämika [B03] und anderen Hämatologika [B06];
- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems [C]; insbesondere Mitteln zur Herztherapie [C01], Antihypertonika [C02], Diuretika [C03], peripheren Vasodilatatoren [C04], Vasoprotektoren [C05], Antihypotonika [C06A], β-Adrenozeptor-Antagonisten [C07], Calciumkanalblockern [C08], Mitteln mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System [C09] und Lipid senkenden Mitteln [C10];
- Dermatika [D]; insbesondere Antimykotika zur systemischen Anwendung [D01B], Antipsoriatika zur systemischen Anwendung [D05B], Aknemittel zur systemischen Anwendung [D10B];
- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Urogenitalsystems und Sexualhormonen [E]; insbesondere gynäkologischen Antiinfektiva und Antiseptika [G01], Wehen fördernden Mitteln [G02A], Wehen hemmenden Sympathomimetika [G02CA], Prolactinhemmern [G02CB], hormonalen Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung [G03] und Urologika [G04];
- systemischen Hormonpräparaten ausschließlich Sexualhormonen und Insulinen [H]; insbesondere Hypophysen- und Hypothalamushormonen und Analoga [H01], Corticosteroiden zur systemischen Anwendung [H02], Schilddrüsenpräparaten [H03], Pankreas hormonen [H04], und Mitteln zur Regulation der Calciumhomöostase [H05];
- Antiinfektiva zur systemischen Anwendung [J]; insbesondere Antibiotika zur systemischen Anwendung [J01], Antimykotika zur systemischen Anwendung [J02], Mitteln gegen Mykobakterien [J04], antiviralen Mitteln zur systemischen Anwendung [J05], Immunsera und Immunglobulinen [J06], und Impfstoffen [J07]);
- antineoplastischen und immunmodulierenden Mitteln [L] (insbesondere antineoplastischen Mitteln [L01], Mitteln zur endokrinen Therapie [L02], Immunstimulantien [L03] und Immunsuppressiva [L04];
- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen der Muskeln und des Skelettsystems [M]; insbesondere Antiphlogistika und Antirheumatika [M01], peripher wirkenden Muskelrelaxanzien [M03A], direkt wirkenden Muskelrelaxanzien [M03C], Gichtmitteln [M04] und Mitteln zur Behandlung von Knochenerkrankungen [M05];
- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Nervensystems [N]; insbesondere Salicylsäure und ihren Derivaten [N02BA], Pyrazolonen [N02BB], Aniliden [N02BE], Mutterkorn-Alkaloiden [N02CA], Corticosteroid-Derivaten [N02CB], selektiven Serotonin-5HT₁-Agonisten [N02CC], Hydantoin-Derivaten [N03AB], Oxazolidin-Derivaten [N03AC], Succinimid-Derivaten [N03AD], Carboxamid-Derivaten [N03AF], Fettsäure-Derivaten [N03AG], Antiparkinsonmitteln [N04]), Antipsychotika [N05A], Antidepressiva [N06A], Antidementiva [N06D], Parasympathomimetika [N07A] und Antivertiginosa [N07C];
- antiparasitären Mitteln, Insektiziden und Repellenzien [P]; insbesondere Mitteln gegen Protozoen-Erkrankungen [P01], Antihelmintika [P02] und Mitteln gegen Ektoparasiten einschließlich Antiscabiosa, Insektiziden und Repellenzien [P03];
- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Respirationstrakts [R]; insbesondere Rhinologika [R01], Hals- und Rachentherapeutika [R02], Mitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen [R03], Expektoranzen ausschließlich Kombinationen mit Antitussiva [R05C] und Antihistaminika zur systemischen Anwendung [R06];
- Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen der Sinnesorgane [S]; insbesondere Otologika [S02];
- Allgemeinen Diätetika [V06] und Radiotherapeutika [V10],

wobei auch hier die in eckigen Klammern angegebenen Bezeichnungen dem ATC-Index entsprechen, wie er von der WHO zur Klassifizierung der Arzneistoffe verwendet wird (bevorzugter Stand: Januar 2005).

[0042] Bevorzugt enthält die erfundungsgemäß Darreichungsform eine Substanz (A) oder mehrere Substanzen (A) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-Aminomethylbenzoësäure, Abacavir, Abamectin, Abciximab, Abibendan, Abrin, Acamprosat, Acarbose, Acebutolol, Aceclidin, Aceclofenac, Acediasulfon, Acemetacin, Acenocoumarol, Acetazolamid, Acetessigsäure, Acetyl Digoxin, Acetylandromedol, Acetyl cysteine, β-Acetyl digoxin, Acetylhistamin, Acetylsalicylsäure, Acetylthiocholin, Aciclovir, Acipimox, Acitretin, Aclarubicin, Aconitin, Acriflavinium Chlorid, Acrivastin, Actinoquinol, Acylaminopenicillin, Adalimumab, Adapalen, Adefovir,

Adefovir Dipivoxil, Adenosin, Adenosinphosphat, Adenosintriphosphat, Adipiodon, Adrenalin, Aescin, Agalsidase Alfa, Agalsidase Beta, Agaricinsäure, Ajmalin, Alanin, Albendazol, Alcuronium, Aldesleukin, Aldosteron, Alemtuzumab, Alendronsäure, Alfacalcidol, Alfuzosin, Algeldrat F, Alitretinoin, Alizaprid, Allantoin F, Allopurinol, Allylisorhodanat, Almasilat F, Almotriptan, α -Acetyldigoxin, Alprenolol, Alprostadil, Alteplase, Aluminium-glycinat F, Aluminiumhydroxyd F, Aluminiumphosphat F, Aluminiumtriformiat, Amantadin, Ambazon, Ambroxol, Ambutonium Bromid, Ameisensäure, Amicacin, Amidefrin, Amidotrizoësäure, Amifostin, Amikacin, Amilorid, Amino-Essigsäure, Aminoglutethimid, Aminophyllin, Aminoquinurid, Amiodaron, Amisulprid, Amitriptylin, Amitryptilin, Amlodipin, Amorolfin, Amoxicillin, Amphotericin B, Ampicillin, Amprenavir, Amylmetacresol, Amylnitrit, Anagrelid, Anakinra, Anastrozol, Ancrod, Anistreplase, Antazolin, Antithrombin III, Apomorphin, Apraclonidin, Aprepitant, Aprindin, Aprotinin, Arcitumomab, Arginin, Arripiprazole, Arsen Trioxid, Artemether, Articain, Ascorbinsäure, Asparagin, L-Asparaginase, Asparaginsäure, Atazanavir, Atenolol, Atorvastatin, Atosiban, Atovaquon, Atracurium, Atracurium Besilat, Atropin, Auranofin, Azapropazon, Azathioprin, Azelainsäure, Azelastin, Azidothymidin, Azithromycin, Azlocillin, Aztreonam, N2-Alanyllevoglutamid, p-Aminosalicylsäure, Bacampicillin, Bacitracin, Baclofen, Balsalazid, Bambuterol, Bamethan, Bamipin, Barbexacon, Bariumsulfat F, Barnidipin, Basiliximab, Batroxobin, Bevacizumab, Beclometason, Bedamustin, Befunolol, Bemiparin, Benactyzin, Benazepril, Bencyclan, Bendazac, Bendroflumethiazid, Benproperin, Benserazid, Benzaserid, Benzathin, Benzatropin, Benzbromaron, Benzocain, Benzoylperoxid, Benzyclan, Benzydamin, Benzylpenicillin, Benzylphenylglykolat, Betacaroten, Betahistidin, Betahistin, Betamethason, Betanechol, Betaxolol, Bethanechol Chlorid, Betiatriad, Bexaroten, Bezafibrat, Bibenzonium Bromid, Bicalutamid, Bicisat, Bifonazol, Bimatoprost, Biperiden, Bisoprolol, Bivalirudin, Bleomycin, Blutgerinnungsfaktor VII, VIII, IX, X, XIII, Bornapin, Bomaprín, Bortezomib, Bosentan, Botulinum Toxin Typ B, Brimonidin, Brinzolamid, Brivudin, Bromhexin, Bromocriptin, Bromperidol, Brompheniramin, Brotizolam, Budesonid, Budipin, Bufexamac, Buflomedil, Bumetanid, Bunazosin, Buphenin, Bupivacain, Bupranolol, Bupropion, Buserelin, Buspiron, Busulfan, Butalamin, Butanilicain, Butenafin, Butetamat, Butinolin, Butizid, Butylscopolaminium, 5-Chlorcarvacrol, C1-Esterase-Inhibitor, Cabergolin, Cadexomer Jod, Cafedrin, Calcipotriol, Calcitonin, Calcitriol, Camylofin, Candesartan Cilexetil, Canrenoinsäure, Capecitabin, Capreomycin, Capsaicin, Captopril, Carazolol, Carbaldrat F, Carbamazepin, Carbasalat Calcium, Carbenoxolon, Carbidopa, Carbimazol, Carbinoxamin, Carboplatin, Carglumic Acid, Carglumsäure, Carmustin, Caroverin, Carteolol, Carvedilol, Caspofungin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloridin, Cefamandol, Cefazolin, Cefdinir, Cefepim, Cefetametpivotil, Cefixim, Cefodizim, Cefoperazon, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpirom, Cefpodoxim, Cefpodoximproxetil, Cefprozil, Ceftazidim, Ceftibuten, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celecoxib, Celiprolol, Certoparin, Cetirizin, Cetrimid, Cetrimonium Bromid, Cetrorelix, Cetuximab, Cetylpiridinium, Chenodeoxycholsäure, Chinidin, Chinin, Chinin-Eisen-Citrat F, Chinin-Tannat F, Chlorambucil, Chloramphenicol, Chlorbutinol, Chlorhexidin, Chlormidazol, Chlorobutanol, Chloroquin, Chloroxylenol, Chlorphenamin, Chlorphenesin, Chlorphenoxamin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Chlorprothixen, Chlortalidon, Chlortetracyclin, Chlorzoxazon, Cholin, Chondroitinsulfat, Choriogenadotropin Alfa, Choriongonadotropin, Chrysarobin, Chymotrypsin, Cicletanin, Ciclopirox, Ciclosporin, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Cimetidin, Cinacalcet, Cinchocain, Cinnarizin, Cinolazepam, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisatracurium Besilat, Cisplatin, Citalopram, Citicoline, Cladribin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clemastin, Clenbuterol, Clindamycin, Clioquinol, Clobetasol, Clobetason, Clobutinol, Clocortolon, Clodronsäure, Clofibrat, Clomifen, Clomipramin, Clonazepam, Clonazepam, Clopidogrel, Clostebolacetat, Clostridium Botulinum, Clotrimazol, Cloxiquin, Clozapin, Cocarboxylase, Colchicin, Colecalciferol, Colesevelam, Colestipol, Colestyramin, Colfosceril Palmitat, Colistin, Collyrium Zinci F, Corticorelin, Corticotrophin, Cortison, Cresol, Croconazol, Cromoglicinsäure, Crotamiton, Cryofluoran, Cumarin, Cyanamid, Cyanocobalamin, Cyclizin, Cyclobutyrol, Cyclopentolat, Cyclophosphamid, Cycloserin, Cyproheptadin, Cyproteron, Cystein, Cytarabin, Cytarabine, 2,4-Dichlorbenzylalkohol, 2-Diethylaminoethanol, Dacarbazine, Daclizumab, Dactinomycin, Dalfopristin, Dalteparin, Danaparoid, Danazol, Dantrolen, Dapiprazol, Dapson, Darbepoetin Alfa, Darifenacin, Daunorubicin, Deamol, Deanolace, Decarbazine, Dectaflur F, Deferipron, Deferoxamin, Delapril, Demeclocyclin, Denaverin, Depreotid, Dequalinium, Desfluran, Desipramin, Desirudin, Deslanosid, Desloratadin, Desmeninol, Desmopressin, Desogestrel, Desoximetasone, Desoxyribonuclease, Detajmum, Dexamethason, Dexchlorpheniramin, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Dexrazoxan, Dextran, Dextromethorphan, Diacerein, Diacetylmorphin, Dibenzepin, Dibotermid Alfa, Diclofenac, Diclofenamid, Didanosin, Dienestrol, Dienogest, Diethylstilbestrol, Difloxacin, Diflucortolon, Diflunisal, Digitoxin, Digoxin, Dihydralazin, Dihydroergocornin, Dihydroergocristin, Dihydroergocryptin, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Dihydrotachysterol, Diisopropylamin, Dikaliumchlorazepat, Diltiazem, Dimenhydrinat, Dimepranol, Dimercaprol, Dimethylsulfoxid, Dimetinden, Dinatriumselenit, Dinoprost, Dinoproston, Diosmin, Diphenhydramin, Diphenoxylat, Diphenylpyralin, Dipivefrin, Diprophyllin, Dipyradomol, Disopyramid, Distickstoffmonoxid, Distigmin, Disulfiram, Dithranol, Dixyrazin, D-Norpseudoephedrin, Dobesilat Calcium, Dobutamin, Docetaxel, Dofetilid, Dolasetron, Domperidon, Donepezil, Dopamin, Dopexamin, Dornase Alfa, Dorzolamid, Dosulepin, Doxapram, Doxazosin, Doxepin, Doxorubicin, Doxycyclin, Doxylamin, Drofenin, Droperidol, Drosiprenon, Drotrecogin Alfa, Duloxetine, Dutasterid, Dydrogesteron, N,N'-Dihydroxy-

methyl-Harnstoff,

Ebastin, Econazol, Ecothiopat Jodid, Efalizumab, Efavirenz, Eflornithin, Eisen III-ammonium citrat F, Eisenoxid superparamagnetisch, Elcatonin, Eletriptan, Emedastin, Emepronium, Emepronium Carragenat, Emetin, Emtricitabine, Enalapril, Enalaprilat, Enfluran, Enfuvirtid, Enoxacin, Enoxapann, Entacapon, Ephedrin, Ephedrin Racephedin, Epinastin, Epinephrin, Epirubicin, Epoetin Alfa, Epoetin Beta, Epoetin Delta, Epoprostenol, Eprazinon, Eprosartan, Eptacog Alfa, Eptifibatid, Eptotermin Alfa, Erdostein, Ergocalciferol, Ergometrin, Ergotamid, Ertapenem, Erythromycin, Escitalopram, Esmolol, Esomeprazol, Estradiol, Estramustin, Estriol, Estron, Etacrynsäure, Etamivan, Etanercept, Ethacridin, Ethambutol, Ethaverin, Ethinylestradiol, Ethisteron, Ethosuximid, Etidronsäure, Etilefrin, Etodolac, Etofenamat, Etofibrat, Etofyllin, Etomidat, Etonogestrel, Etoposid, Etoricoxib, Exametazim, Exemestan, Ezetimib,

3-Fluortyrosin, Famciclovir, Famotidin, Felbamat, Felbinac, Felodipin, Fenbufen, Fendilin, Fenofibrat, Fenotrol, Fenticonazol, Fexofenadin, Fibrinogen, Fibrinolysin, Filgrastim, Finasterid, Flavoxat, Flecainid, Flucloxacillin, Fluconazol, Fludarabin, Fludeoxyglucose [¹⁸F], Fludrocortison, Flufenaminsäure, Flumazenil, Flumetason, Flunarizin, Flunisolid, Fluocinolon Acetonid, Fluocinonid, Fluocortolon, Fluophenozin, Fluorescein Dilaurat, Fluorescein-Natrium, Fluorometholon, Fluorouracil, Fluorphosphorsäure, Fluorsilan, Fluoxetil, Fluoxetin, Flupentixol, Fluphenazin, Flupirtin, Flupredniden, Flurbiprofen, Flutamid, Fluticasone, Flutrimazol, Fluvastatin, Fluvoxamin, Folinsäure, Follitropin Alfa, Follitropin Beta, Folsäure, Fomepizol, Fomivirsen, Fondaparinux, Formestan, Formoterol, Fosamprenavir, Foscarnet, Fosfestrol, Fosfomycin, Fosinopril, Fosphénytoin, Fotemustin, Framycetin, Framycetin, Frovatriptan, Fulvestrant, Furosemid, Fusafungin, Fusidinsäure, Fytinsäure, Gabapentin, Gadobensäure, Gadobutrol, Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadoteridol, Gadotersäure, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir, Ganirelix, Gatifloxacin, Gemcitabin, Gemfibrozil, Gentamicin, Gepefrin, Gestoden, Glatiramer, Glibenclamid, Glibomurid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glucagon, Glutamin, Glutaminsäure, Glycopyrronium, Glycopyrronium Bromid, Glycyrrhetinsäure, Gonadorelin, Gosereelin, Gramicidin, Granisetron, Grepaflloxacin, Griseofulvin, G-Strophanthin, Guajacol, Guanethidin, Guanfacin, ¹³C-Harnstoff, 4-Hydroxybuttersäure, Halcinonid, Halofantrin, Halometason, Halopetidol, Halothan, Häm, Hämatoporphyrin, Heparin, Hepatitis B Vaccine, Heptaminol, Hexobarbital, Hexobendin, Hexoprenalin, Histamin, Histidin, Homatropin, Homofenazin, Humanalbumin, Hyaluronidase, Hydralazin, Hydrastinin, Hydrochinon, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydrotalcit F, Hydroxocobalamin, Hydroxycarbamid, Hydroxylchloroquin, Hydroxycin, Hydroxylamin, Hydroxyprogesteron, Hydroxyzin, Hymecromon,

Ibandronsäure, Ibopamin, Ibritumomab Tiuxetan, Ibuprofen, Ibutilid, Idarubicin, Ifosfamid, Iloprost, Imatinib, Imatinib Mesilate, Imidapril, Imiglucerase, Imipenem, Imipramin, Imiquimod, Immunocyanin, Indanazolin, Indapamid, Indinavir, Indium Chlorid [¹¹¹In], Indobufen, Indometacin, Indoramin, Infliximab, Inosin, Insulin, Insulin Aspart, Insulin Detemir, Insulin Glargin, Insulin Glulisine, Insulin Lispro, Interferon Alfa, Interferon Alfa-2b, Interferon Alfacon-1, Interferon Beta, Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, Interferon Gamma, Iobitridol, Iod, Iodamid, Iodixanol, Ioflupan [¹²³I], Iohexol, Iomeprol, Iopamidol, Iopentol, Iopromid, Iosarcoll, Iotrolan, Iotroxinsäure, Ioversol, Ioxaglinsäure, Ioxitalaminsäure, Ipatropium, Irbesartan, Irinotecan, Irinotecan, Isepamycin, Isoaminil, Isoconazol, Isofluran, Isoleucin, Isoniazid, Isonicotinsäure, Isoprenalin, Isosorbid, Isospagluminsäure, Isotretinooin, Isoxsuprin, Isradipin, Itraconazol,

Josamycin,

Kaliumpermanganat, Kallidinogenase, Kanamycin, Kawain, Kebuzon, Ketamin, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Ketotifen, Kollagenase, Kreosot,

Labetalol, Lacidipin, Lactitol, Lamivudin, Lamottigin, Lanreotid, Lansoprazol, Laronidase, Latanoprost, Leflunomide, Lenograstim, Lepirudin, Lercanidipin, Letrozol, Leucin, Leuprorelin, Levallorphan, Levamisol, Levetiracetam, Levobunolol, Levobupivacain, Levocabastin, Levocetirizin, Levodopa, Levofloxacin, Levofolinat Calcium, Levomepromazin, Levomethadyl, Levonorgestrel, Levopropylhexedrin, Levosimendan, Levothyroxin, Lidocain, Lincomycin, Lindan, Linezolid, Liothyronin, Lisinopril, Lisurid, Lobelin, Lodoxamid, Lofepramoin, Lomefloxacin, Lomustin, Lonazolac, Loperamid, Lopinavir, Loratadin, Lorazepam Oxid, Lornoxicam, Losartan, Lovastatin, Lumefantrin, Lutropin Alfa, Lymecyclin, Lynestrenol, Lyppressin, Lysin,

Magaldrat F, Magnesium Pidotat, Magnesium-L-Aspartat, Mangafodipir, Manidipin, Maprotolin, Mebendazol, Mebeverin, Meclofenoxat, Mecloxamin, Meclozin, Medrogeston, Medroxyprogesteron, Mefenaminsäure, Mefloquin, Megestrol, Melitracen, Melperol, Melperon, Melphalan, Memantin, Menadion, Mepacrin, Mepartinicin, Mephentyoin, Mepindolol, Mepivacain, Mepyramin, Mequinol, Mercaptamin, Mercaptopurin, Meropenem, Mesalazin, Mesna, Mesterolon, Mesuximid, Metaclazepam, Metamizol, Metamphetamin, Metenolon, Metenolonacetat, Metformin, Methanthelinium, Methazolamid, Methenamin, Methionin, Methohexital, Methotrexat, 5-Methoxypsoralen, 8-Methoxypsoralen, Methyl 5-aminolevulinat, Methylbenactyzium Bromid, Methyldopa, Methylergometrin, Methylprednisolon, Methylrosanilinium, Methyltestosteron, Methylthionium Chlorid, Methylsergid, Metildigoxin, Metipranolol, Metoclopramid, Metoprolol, Metrixen, Metronidazol, Mexiletin, Mezlocillin, Mianserin, Miconazol, Midodrin, Mifepriston, Migitol, Miglustat, Milnacipran, Milrinon, Miltefosin, Minocyclin, Minoxidil, Mirtazapin, Misoprostol, Mitobronitol, Mitomycin, Mitotane, Mitoxantron, Mivacurium Chlorid, Mivacuronium, Mizolastin, Moclobemid, Moexipril, Molgramostim, Molsidomin, Mometason, Monochloressigsäure,

Montelukast, Moroctocog Alfa, Moxaverin, Moxifloxacin, Moxonidin, Mupirocin, Mycophenolat Mofetil, Nadifloxacin, Nadrolondecanonat, Nadroparin Calcium, Naftidrofuryl, Naftifin, Nalbuphin, Nalid, Nalmefen, Nalmexon, Naloxon, Naltrexon, Naluphin, Naphazolin, 2-Naphthol, Naproxen, Naratriptan, Naratriptan, Nateglinid, Natrium Aurothiomalat, Natrium Phenylbutyrate, Natriumfluorid, Natriumhyaluronat, Natriumiodid [¹³¹I], Natriummolybdat [⁹⁹Mo], Natriumphenylbutyrat, N-Butyl-P-Aminobenzoat, N-Butylscopolaminiumbromid, Nebivolol, Nedocromil, Nefazodon, Nefopam, Nelfinavir, Neomycin, Neostigmin, Neostigmin Metilsulfat, Netilmicin, Nevrapin, N-Heptyl-2-Phenylglycinat, Nicardipin, Nicergolin, Nicethamid, Niclosamin, Nicoboxil, Nicorandil, Nicotin, Nicotinaldehyd, Nicotinamid, Nicotinresinat, Nicotinsäure, Nicotinsäureester, Nicotinylalkohol, Nifedipin, Nifluminsäure, Nifuratel, Nilvadipin, Nimesulid, Nimodipin, Nimorazol, Nimustatin, Nisoldipin, Nitrendipin, Nitric Oxide, Nitrofurantoin, Nitroglycerin, Nizatidin, N-Methylephedrin, Nonacog Alfa, Nonivamid, Noradrenalin, Noregestromin, Norepinephrin, Norethisteron, Norfenefrin, Norfloxacin, Norgestimat, Norgestrel, Nortriptylin, Noscapin, Nystatin,
 Obidoxim Chlorid, Octafluoropropane, Octocog Alfa, Octodrin, Octreotid, Odansetron, Ofloxacin, Olaflur F, Olanzapin, Olmesartan Medoxomil, Olopatadin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Opipramol, Oral Cholera Vaccine, Orciprenalin, Orlistat, Omipressin, Orphenadrin, Oseltamivir, Osteogenes Protein-1: Bmp-7, Oxaprozin, Oxatomid, Oxcarbazepin, Oxedrintartrat, Oxetacain, Oxiconazol, Oxilofrin, Oxitropium, 2-Oxo-3-Methylbuttersäure, 2-Oxo-3-Methylvaleriansäure, 2-Oxo-3-Phenylpropionsäure, 2-Oxo-4-Methylvaleriansäure, Oxprenofol, Oxybuprocain, Oxybuprocain, Oxybutynin, Oxybutynin, Oxyfedrin, Oxymetazolin, Oxytetracyclin, Oxytocin,
 Paclitaxel, Palinavir, Palivizumab, Pamidronsäure, Pancurmium, Pantoprazol, Papaverin, Paracetamol, Paraldehyd, Parecoxib, Paricalcitol, Parnaparin, Paromomycin, Paroxetin, Pefloxacin, Pegfilgrastim, Peginterferon Alfa, Pegvisomant, Pemetrexed, Penbutolol, Penciclovir, Penfluridol, Penicillamin, Penperidol; Pentaerithryl Tetranitrat, Pentamidin, Pentetrazol, Pentetrotetid, Pentosan Polysulfat Natrium, Pentoxyfyllin, Pentoxyverin, Perazin, Perchlorsäure, Perflenapent, Perflisopent, Perflutren, Pergolid, Perindopril, Perphenazin, Phenacetin, Phenamazid, Phenazon, Phenazopyridin, Pheniramin, Phenol, Phenolphthalein, Phenoxybenzamin, Phenoxy-methylpenicillin, Phenprocoumon, Phentolamin, Phenylalanin, Phenylbutazon, Phenylephrin, Phenylpropano-lamin, Phenyltoloxamin, Phenytoin, Phloroglucin, Pholedrin, Phthalylsulfathiazol, Physostigmin, Phytomenadi-on, Phytosterin, Picrinsäure, Pilocarpin, Pimecrolimus, Pimoziid, Pinaverium Bromid, Pindolol, Pioglitazon, Pipamperon, Pipazetat, Pipecuronium Bromid, Pipemidsäure, Pipenzolat, Piperacillin, Piprinhydrinat, Piracetam, Pirarubicin, Pributerol, Pirenzepin, Piritramid, Piroxicam, Pivmecillinam, Pizotifen, Podophyllotoxin, Polidocanol, Polycarbophil, Polystyrolsulfonsäure, Porfimer, Prajmalin, Prajmalium Bitartrat, Pramipexol, Pranoprofen, Prasteron, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednicarbat, Prednisolon, Prednison, Pregabalin, Preglumetacin, Pridinol, Prilocain, Primaquin, Primidon, Prithipendyl, Procain, Procainamid, Procarbazil, Procarbazin, Procyclidin, Progesteron, Proglumetacin, Proglumid, Proguanil, Prolin, Promethazin, Propacetamol, Propafenon, Propanolol, Propicillin, Propiverin, Propofol, Propranolol, Propylthiouracil, Propyphenazon, Protamin, Protaminsulfat, Protein C, Prothipendyl, Prothrombin, Protonamide, Protirelin, Proxymetacain, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pulmonal, Pyrantel, Pyrazinamid, Pyridostigmin, Pyridostigmin Bromid, Pyridoxin, 3-Pyridylmethanol, Pyrimethamin, Pyrition-Zink, Pyritinol, Pyrogallol, Pyrinium, Pyrinium Embonat, Quecksilberamidochlorid, Quetiapin, Quinagolid, Quinapril, Quinupristin, Rabeprazol, Racephedrin, Raloxifen, Raltitrexed, Ramipril, Ranitidin, Rasburicase, Raubasin, Reboxetin, Repaglinid, Reproterol, Reserpine, Resorcin, Reteplase, Retinol, Reviparin, Ribavirin, Riboflavin, Rifabutin, Rifampicin, Rifamycin, Rifaximin, Rilmenidin, Riluzol, Rimexolon, Risedronsäure, Risperidon, Ritonavir, Rituximab, Rivastigmin, Rizatriptan, Rocuronium Bromid, Rofecoxib, Ropinirol, Ropivacain, Ropivacain, Rosiglitazon, Rotes Quecksilbersulfid F, Roxatadin, Roxithromycin, Salbutamol, Salicylsäure, Salmeterol, Salpetersäure, Salpetrige Säure, Salverin, Samarium [¹⁵³Sm] Lexidron-am, Saquinavir, Schwefelhexafluorid, Scopolamin, Selegilin, Selensulfid, Serin, Sermorelin, Sertaconazol, Sertindol, Sertraline, Sevelamer, Sevofluran, Sibutramin, Silberchlorid F, Sildenafil, Silibinin, Simvastatin, Siro-limus, Solutio Formaldehydi, Somatostatin, Somatropin, Sotalol, Spagluminsäure, Spartein, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptodornase, Streptokinase, Streptomycin, Strontium Ranelate, Strontiumchlorid, Strychnin, Sucralfat F, Sulbactam, Sulesomab, Sulfacetamid, Sulfadiazin, Sulfadimethoxin, Sulfaguanidin, Sulfamerazin, Sulfamethoxazol, Sulfamethoxydiazin, Sulfametrol, Sulfanilamid, Sulfasala-zin, Sulfathiazol, Sulfisomidin, Sulindac, Sulodexid, Sulphur Hexafluoride, Sulpirid, Sulproston, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethonium, Tacalcitol, Tacrolimus, Tadalafil, Tamoxifen, Tamsulosin, Tasonermin, Taurolidin, Tazaroten, Tazobactam, Te-gafur, Teicoplanin, Telithromycin, Telmisartan, Temoporfin, Temozolomid, Tenecteplase, Teniposid, Tenofovir, Tenofovir Disoproxil, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Teriparatid, Terizidon, Terlipres-sin, Testosteron, Testosteronpropionat, Testosteronundecanonat, Tetracain, Tetracosactid, Tetracycline, Tetra-fluoroborat-1+, Tetrofosmin, Tetryzolin, Thallium Chlorid [²⁰¹Tl], Theobromin, Theodrenalin, Theodrenalin, Theophyllin, Thiamazol, Thiamin, Thiethylperazin, Thiocolchicosid, Thiopental, Thiondazin, Thiotepa, Threonin,

Thrombin, Thrombokinase, Thymol, Thyrotropin Alfa, Tiagabin, Tianeptin, Tiaprid, Tibolon, Ticlopidin, Ti-Iudronsäure, Timolol, Tinzaparin, Tiocronazol, Tioguanin, Tiotropium Bromid, Tirilazad, Tirofiban, Tisopurin, Tizamidin, Tizanidin, Tobramycin, Tocainid, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolfenaminsäure, Tolmetin, Tolperison, Tolterodin, Topiramat, Topotecan, Torasemid, Toremifen, Tramazolin, Trandolapril, Tranexamsäure, Tranylcyprotin, Trapidil, Trastuzumab, Travoprost, Trazodon, Tretinoïn, Triamcinolon, Triamcinolonacetomid, Triamteren, Trichloressigsäure, Triethylperazin, Trifluoperazin, Triflupromazin, Trihexyphenidyl, Trimebutin, Trimecain, Trimegeston, Trimetazidin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelenamin, Triprolidin, Triptorelin, Tritoquin, Trofosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropicamid, Tropisetron, Trospium, Tryptophan, Tubocurarin Chlorid, Tulobuterol, Tyloxapol, Tyrosin, Tyrothricin, Unoproston, Urapid, Urapidil, Urokinase, Ursodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valdecoxib, Valganciclovir, Valin, Valproinsäure, Valsartan, Vancomycin, Vardenafil, Vecurmium, Vecuronium Bromid, Venlafaxin, Verapamil, Verteporfin, Vigabatrin, Viloxacin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbine, Vinpocetin, Viquidil, Voriconazol, Votumumab, Wasserstoffperoxid, Xantinol Nicotinat, Xipamid, Xylometazolin, Yohimbin, Yttrium⁹⁰Y Chlorid, Zalcitabin, Zaleplon, Zanamivir, Zidovudin, Zinc Acetate Dihydrate, Zinkchlorid, Zinkcitrat, Zinksulfat, Ziprasidon, Zofenopril, Zoledronsäure, Zolmitriptan, Zolpidem, Zolpidemtartrat, Zopiclon, Zotepin, Zucklopantexol, und Zuclopenthixol.

[0043] Die vorstehend genannten Verbindungen sind vorwiegend durch ihre internationellen Freinamen (INN) benannt und dem Fachmann bekannt. Hinsichtlich weiterer Einzelheiten kann beispielsweise verwiesen werden auf International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances, World Health Organisation (WHO).

[0044] Des weiteren kann zusätzlich zur Erzielung der notwendigen Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform mindestens ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs (D) eingesetzt werden (= Komponente (D)). Bevorzugt sind Wachse mit einem Erweichungspunkt von mindestens 50°C, bevorzugter mindestens 55°C, noch bevorzugter mindestens 60°C, am bevorzugtesten mindestens 65°C und insbesondere mindestens 70°C. Besonders bevorzugt sind Carnaubawachs und Bienenwachs. Ganz besonders bevorzugt ist Carnaubawachs. Carnaubawachs ist ein natürliches Wachs, das aus den Blättern der Carnauba-Palme gewonnen wird und einen Erweichungspunkt von wenigstens 80°C aufweist. Beim zusätzlichen Einsatz der Wachskomponente wird diese zusammen mit wenigstens einem Polymeren (C) in solchen Mengen eingesetzt, dass die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N, vorzugsweise mindestens 500 N, aufweist.

[0045] Als Hilfsstoffe (B) können die üblichen für die Formulierung von festen Darreichungsformen bekannten Hilfsstoffe verwendet werden. Vorzugsweise sind dies Weichmacher, wie Triacetin und Polyethylenglykol, vorzugsweise ein niedermolekulares Polyethylenglykol, Hilfsstoffe, die Wirkstofffreisetzung beeinflussende, vorzugsweise hydrophobe oder hydrophile, vorzugsweise hydrophile Polymere, ganz besonders bevorzugt Hydroxypropylmethylcellulose, und/oder Antioxidantien. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt. Als Antioxidantien eignen sich Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Salze der Ascorbinsäure, Monothioglycerin, phosphorige Säure, Vitamin C, Vitamin E und dessen Derivate, Natriumbisulfit, besonders bevorzugt Butylhydroxytoluol oder Butylhydroxyanisol und α-Tocopherol.

[0046] Das Antioxidanz wird vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 10 Gew.%, vorzugsweise 0,03 bis 5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, eingesetzt.

[0047] Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie aufgrund ihrer Bruchfestigkeit mit Hilfe von üblichen Zerkleinerungsmitteln, wie Mörser und Pistill, nicht zu pulverisieren sind. Eine Überdosierung ist dadurch praktisch ausgeschlossen. Um jedoch die Bruchfestigkeit der Darreichungsform weiter zu erhöhen, können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen als Hilfsstoffe (B) weitere Bruchfestigkeits-erhöhende Mittel enthalten.

[0048] Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist vorzugsweise fest und eignet sich zur oralen, vaginalen oder rektalen, vorzugsweise zur oralen Einnahme. Vorzugsweise ist sie nicht filmförmig. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form einer Tablette, einer Kapsel

oder in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems (OROS) vor. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform als Tablette vor. Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in multipartikulärer Form, bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst, vorzugsweise zur oralen Verabreichung, vorliegen. Vorzugsweise weisen die multipartikulären Formen eine Größe bzw. Größenverteilung im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm auf. Je nach gewünschter Darreichungsform werden ggf. auch die üblichen Hilfsstoffe (B) zur Formulierung der Darreichungsform mitverwendet.

[0049] Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann durch unterschiedliche Verfahren hergestellt werden, die nachfolgend näher erläutert werden:

Das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform umfasst bevorzugt folgende Schritte:

- (a) Mischen der Komponente (A), ggf. (B), (C), ggf. (D);
- (b) ggf. Vorformen der aus Schritt (a) erhaltenen Mischung, vorzugsweise unter Wärme- und/oder Krafteinwirkung auf die aus (a) erhaltene Mischung, wobei die zugeführte Wärmemenge bevorzugt nicht dazu ausreicht, die Komponente (C) bis zu ihrem Erweichungspunkt zu erwärmen;
- (c) Härt(en) der Mischung unter Wärme- und Krafteinwirkung, wobei die Wärmezufuhr während und/oder vor der Krafteinwirkung erfolgen kann und die zugeführte Wärmemenge dazu ausreicht, die Komponente (C) wenigstens bis zu ihrem Erweichungspunkt zu erwärmen;
- (d) ggf. Vereinzeln der gehärteten Mischung;
- (e) ggf. Formen der Darreichungsform; und
- (f) ggf. Beschichten mit einem Filmüberzug.

[0050] Die Wärme kann direkt oder mit Hilfe von Ultraschall zugeführt werden. Die Krafteinwirkung und/oder das Formen der Darreichungsform kann beispielsweise durch Direkttablettierung oder mit Hilfe von Extrudern erfolgen.

[0051] Die folgenden Verfahrensvarianten sind besonders bevorzugt:

Verfahrensvariante 1:

[0052] In dieser Ausführungsform wird die erfindungsgemäße Darreichungsform vorzugsweise ohne Extruder-Einsatz hergestellt, indem vorzugsweise die Komponenten (A), ggf. (B), (C) und die ggf. vorhandene Komponente (D) gemischt werden und die resultierende Mischung ggf. nach einer Granulierung zu der Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung durch Krafteinwirkung geformt wird.

[0053] Diese Erwärmung und Krafteinwirkung zur Herstellung der Darreichungsform erfolgt ohne Extruder-Einsatz.

[0054] Die Mischung der Komponenten (A), ggf. (B), (C) und ggf. (D) erfolgt in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

[0055] Die resultierende Mischung wird vorzugsweise direkt zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung durch Krafteinwirkung geformt. Beispielsweise kann die Mischung durch Direkttablettierung zu Tabletten geformt werden. Bei einer Direkttablettierung unter gleichzeitiger Wärmeeinwirkung wird mit Hilfe des Tablettierwerkzeugs, d. h. des Unterstempels, Oberstempels und der Matrize die zu verpressende Mischung zumindest bis zum Erweichungspunkt der Polymeren-Komponente (C) erhitzt und dabei verpresst. Bei einer Direkttablettierung unter vorangehender Wärmeeinwirkung wird das zu verpressende Gut unmittelbar vor der Tablettierung mindest bis zur Erweichungstemperatur der Komponente (C) erhitzt und anschließend mit Hilfe des Tablettierwerkzeugs verpresst.

[0056] Die resultierende Mischung aus den Komponenten (A), ggf. (B), (C) und ggf. der Komponente (D) kann auch zuerst granuliert und anschließend unter vorangehender oder gleichzeitiger Wärmeeinwirkung unter Krafteinwirkung zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform geformt werden.

[0057] Bei jeder Krafteinwirkung erfolgt diese solange, bis die Darreichungsform eine Bruchhärte von mindestens 400 N, vorzugsweise mindestens 500 N, erreicht hat.

[0058] Die Granulierung kann durch Feuchtgranulation oder Schmelzgranulation in bekannten Granulatoren durchgeführt werden.

[0059] Jeder der erwähnten Verfahrensschritte, insbesondere die Erwärmungen und gleichzeitige oder nachfolgende Krafteinwirkung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform erfolgt ohne Extruder-Einsatz.

Verfahrensvariante 2:

[0060] Bei dieser Verfahrensvariante wird die erfindungsgemäße Darreichungsform durch Thermoverformung mit Hilfe eines Extruders hergestellt, ohne dass dabei eine Verfärbung des Extrudates zu beobachten ist.

[0061] Um das Ausmaß der Verfärbung durch diese Thermoformgebung zu untersuchen, wird zunächst die Färbung der Mischung der Ausgangskomponenten, aus denen die Darreichungsform besteht, ohne Zugabe einer farbgebenden Komponente, wie z. B. einem Farbpigment oder einer eigengefärbten Komponente (z. B. α-Tocopherol) festgestellt. Diese Zusammensetzung wird dann erfindungsgemäß thermogeformt, wobei sämtliche Verfahrensschritte einschließlich der Kühlung des Extrudates unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt werden. Im Vergleich dazu wird dieselbe Zusammensetzung nach demselben Verfahren aber ohne Inertgasatmosphäre hergestellt. Von der Ausgangszusammensetzung der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsform und der zum Vergleich hergestellten Darreichungsform wird die Färbung bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe von „Munsell Book of Colour“ von Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, USA, Ausgabe 1966. Sofern die Färbung der erfindungsgemäß thermogeformten Darreichungsform eine Färbung mit der Identifikations-Nr. N 9,5/höchstens jedoch eine Färbung mit der Identifikations-Nr. 5Y 9/1 aufweist, wird die Thermoverformung als eine „ohne Verfärbung“ eingestuft. Sofern die Darreichungsform eine Färbung mit der Identifikations-Nr. 5Y 9/2 oder mehr aufweist bestimmt gemäß Munsell Book of Colour wird die Thermoverformung als eine „mit Verfärbung“ eingestuft.

[0062] Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Darreichungsformen keine gemäß der vorstehenden Klassifizierung einzustufende Verfärbung auf, wenn das gesamte Herstellungsverfahren unter einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter einer Stickstoffatmosphäre mit Hilfe eines Extruders zur Thermoformgebung durchgeführt wird.

[0063] Diese erfindungsgemäße Variante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen ist gekennzeichnet dadurch, dass man

- z) die Komponenten (A), ggf. (B), (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) mischt,
- y) die resultierende Mischung im Extruder mindestens bis zum Erweichungspunkt der Komponente (C) erwärmt und unter Krafteinwirkung durch die Austrittsöffnung des Extruders extrudiert,
- x) das noch plastische Extrudat vereinzelt und zur Darreichungsform formt oder
- w) das abgekühlte und ggf. wieder erwärmte vereinzelte Extrudat zur Darreichungsform formt,

wobei die Verfahrensschritte y) und x) und ggf. die Verfahrensschritte z) und w) unter Inertgasatmosphäre, vorzugsweise Stickstoffatmosphäre, durchgeführt werden.

[0064] Das Mischen der Komponenten gemäß dem Verfahrensschritt z) kann ebenfalls bereits in dem Extruder erfolgen.

[0065] Die Mischung der Komponenten (A), ggf. (B), (C) und ggf. (D) kann auch in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät erfolgen. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

[0066] Vorzugsweise wird vor dem Abmischen mit den weiteren Komponenten die Komponente (C) und die gegebenenfalls vorhandene Komponente (D) erfindungsgemäß mit einem Antioxidanz versehen. Dies kann durch Vermischen der beiden Komponenten (C) und dem Antioxidanz erfolgen, vorzugsweise indem das Antioxidanz in einem leicht flüchtigen Lösungsmittel aufgelöst oder suspendiert und diese Lösung oder Suspension mit der Komponente (C) und der gegebenenfalls vorhandenen Komponente (D) homogen vermischt und das Lösungsmittel durch Trocknung, vorzugsweise unter Inertgasatmosphäre, entfernt wird.

[0067] Die im Extruder bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) erwärmte, vorzugsweise schmelzflüssige Mischung aus dem Extruder wird durch eine Düse mit mindestens einer Bohrung extrudiert.

[0068] Vorzugsweise werden zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens übliche Extruder, besonders bevorzugt Schneckenextruder, die sowohl mit einer oder mit zwei Schnecken ausgerüstet sind, eingesetzt.

[0069] Vorzugsweise weist der Extruder mindestens zwei Temperaturzonen auf, wobei in der ersten Zone, die sich an eine Einzugs- und ggf. Mischzone anschließt, das Aufheizen der Mischung bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) stattfindet. Der Durchsatz der Mischung liegt vorzugsweise bei 2,0 kg bis 8,0 kg/Stunde.

[0070] Nach Erwärmung bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) wird die aufgeschmolzene Mischung mit Hilfe der Schnecken gefördert, weiter homogenisiert, komprimiert bzw. kompaktiert, so dass sie unmittelbar vor dem Austritt aus der Extruderdüse einen Mindestdruck von 5 bar, vorzugsweise mindestens 10 bar aufweist, und durch die Düse als Extrusionsstrang oder Extrusionsstränge, je nachdem wie viele Bohrungen die Düse aufweist, extrudiert. Die Düsengeometrie bzw. die Geometrie der Bohrungen ist frei wählbar. So kann die Düse bzw. die Bohrungen einen runden, ovalen oder ovalen Querschnitt aufweisen, wobei der runde Querschnitt vorzugsweise einen Durchmesser von 0,1 mm bis 15 mm, der oblonge Querschnitt vorzugsweise mit einer maximalen Längsanpassung von 21 mm und einer Querausdehnung von 10 mm vorliegt. Vorzugsweise hat die Düse bzw. die Bohrungen einen runden Querschnitt. Der Mantel des erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Extruders kann beheizt oder gekühlt werden. Die entsprechende Temperierung, d.h. Beheizung oder Kühlung, richtet sich danach, dass die zu extrudierende Mischung mindestens eine Durchschnittstemperatur (Produkttemperatur) entsprechend der Erweichungstemperatur der Komponente (C) aufweist und nicht über eine Temperatur steigt, bei welcher die zur verarbeitende physiologisch wirksame Substanz (A) Schaden nehmen kann. Vorzugsweise wird die Temperatur der zu extrudierenden Mischung unter 180°C, vorzugsweise unter 150°C, aber mindestens auf die Erweichungstemperatur der Komponente (C), eingestellt.

[0071] Nach der Extrusion der geschmolzenen Mischung und gegebenenfalls Kühlung des extrudierten Stranges bzw. der extrudierten Stränge erfolgt vorzugsweise eine Zerkleinerung der Extrudate. Diese Zerkleinerung kann vorzugsweise durch Zerschneiden der Extrudate mittels mitlaufender oder rotierender Messer, Wasserstrahlschneider, Drähten, Klingen oder mit Hilfe von Laserschneidern durchgeführt werden.

[0072] Für eine Zwischenlagerung bzw.endlagerung des ggf. vereinzelten Extrudates bzw. der Endform der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist keine Inertgasatmosphäre notwendig.

[0073] Das vereinzelte Extrudat kann mit üblichen Methoden pelletisiert oder zu Tabletten verpresst werden, um der Darreichungsform die Endform zu geben. Es ist aber auch möglich, das strangförmige Extrudat nicht zu vereinzeln und mit Hilfe von gegenläufigen Kalanderwalzen, die auf ihren Umlaufmantel gegenüberliegende Vertiefungen aufweisen, zur Endform, vorzugsweise zu einer Tablette, zu formen und diese mit Hilfe üblicher Methoden zu vereinzen.

[0074] Sollte das gegebenenfalls vereinzelte Extrudat nicht sofort zur Endform geformt, sondern zur Lagerung abgekühlt werden, so ist nach der Lagerung für eine Inertgasatmosphäre, vorzugsweise für eine Stickstoffatmosphäre zu sorgen, die bei einem Erwärmen des gelagerten Extrudats bis zur Plastifizierung und endgültigen Formgebung zur Darreichungsform eingehalten werden muss.

[0075] Die Krafteinwirkung im Extruder auf die zumindest plastifizierte Mischung wird durch Steuerung der Umdrehungsgeschwindigkeit der Fördereinrichtung im Extruder und deren Geometrie und durch die Dimensionierung der Austrittsöffnung so eingestellt, dass sich im Extruder vorzugsweise vor der unmittelbaren Extrudierung der plastifizierten Mischung der dafür notwendige Druck aufbaut. Durch einfache Vorversuche können für die jeweilige Zusammensetzung die notwendigen Extrusionsparameter festgestellt werden, die zu einer Darreichungsform mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 400 N, vorzugsweise mindestens 500 N führen.

Verfahrensvariante 3:

[0076] Bei dieser Verfahrensvariante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird zunächst eine homogene Mischung aus wenigstens der Komponente (A) und der Komponente (C) (= Bindemittel) hergestellt. Dieser Mischung können noch weitere Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Füllstoffe, Weichmacher, Gleitmittel oder Farbstoffe, zugemischt werden. Vorzugsweise wird als Weichmacher ein niedermolekulares Polyethylenglykol verwendet.

[0077] Das Mischen kann mit Hilfe von üblichen Mischern durchgeführt werden. Beispielsweise sind als Mischer Wälzmischer, die auch als Fall-, Trommel- oder Rotationsmischer bekannt sind, Containermischer, Fassmischer (Rhönradmischer oder Taumelmischer) oder Schüttelmischer, Schermischer, Zwangsmischer, Pflugscharmischer, Planeten-Mischkneter, Z-Kneter, Sigma-Kneter, Fluidmischer oder Intensivmischer geeignet.

[0078] Die Auswahl des geeigneten Mixers hängt unter anderem von der Rieselfähigkeit und Kohäsionskräfte des Mischgutes ab.

[0079] Die Mischung wird anschließend einer Formgebung unterworfen. Vorzugsweise während oder nach der Ultraschalleinwirkung erfolgt die Formgebung der Mischung, vorzugsweise durch Kompaktierung.

[0080] Bei der Ultraschalleinwirkung ist es besonders bevorzugt, dass ein direkter Kontakt zwischen der Mischung und der Sonotrode des Ultraschallgerätes vorhanden ist. Vorzugsweise wird gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren ein Ultraschallgerät eingesetzt, wie es in [Fig. 1](#) dargestellt ist.

[0081] In dieser [Fig. 1](#) bedeutet (1) die Presse, mit der die notwendige Kraft aufgebracht wird, (2) den Konverter, (3) den Booster, (4) die Sonotrode, (5) die Matrize zur Formgebung, (6) den Unterstempel, (7) die Grundplatte, (8) und (9) den Ultraschallgenerator und die Steuerung des Gerätes. Die verwendeten Bezeichnungen beziehen sich ausschließlich auf [Fig. 1](#).

[0082] Bei der Ultraschalleinwirkung sollte eine Frequenz von 1 kHz bis 2 MHz, vorzugsweise 15 bis 40 kHz, eingehalten werden. Die Dauer der Ultraschalleinwirkung sollte solange erfolgen, bis eine Erweichung des Polymers (C) erreicht wird. Vorzugsweise wird dies innerhalb von wenigen Sekunden, besonders bevorzugt innerhalb von 0,1 bis 5 Sekunden, vorzugsweise 0,5 bis 3 Sekunden, erreicht.

[0083] Durch die Ultraschalleinwirkung und die Krafteinwirkung erfolgt eine uniforme Energieübertragung, wodurch ein schnelles und homogenes Sintern der Mischung erreicht wird. Dadurch werden Darreichungsformen erhalten, die eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N, vorzugsweise mindestens 500 N haben und damit nicht pulverisierbar sind.

[0084] Bevor die Formgebung durchgeführt wird, kann nach dem Mischvorgang eine Granulierung der Mischung erfolgen, wonach die daraus resultierenden Granulate unter Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zu der Darreichungsform, wie Tabletten, geformt werden.

[0085] Die Granulierung kann in den dem Fachmann bekannten Maschinen und Apparaturen durchgeführt werden.

[0086] Sofern die Granulierung als Feuchtgranulierung durchgeführt wird, können als Granulierflüssigkeit Wasser oder wässrige Lösungen, wie z.B. Ethanol/Wasser oder Isopropanol/Wasser, eingesetzt werden.

[0087] Die Mischung oder die daraus hergestellten Granulate können auch zur weiteren Formgebung einer Schmelzextrusion unterworfen werden, wobei die Mischung unter Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zum Schmelzen gebracht wird und durch Düsen anschließend extrudiert wird. Die so gewonnenen Stränge oder der so gewonnene Strang kann mit Hilfe von bekannten Vorrichtungen auf die gewünschte Länge vereinzelt werden. Die so vereinzelten Formlinge können weiterhin gegebenenfalls unter Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zu der Endform verarbeitet werden.

[0088] Die Endformgebung zu der Darreichungsform erfolgt vorzugsweise unter Kraftanwendung in entsprechenden Formen.

[0089] Die vorstehend beschriebenen Formlinge können auch gemäß einem Kalandrierverfahren hergestellt werden, indem die Mischung bzw. die daraus hergestellten Granulate zunächst mittels Ultraschall- und Krafteinwirkung plastifiziert und durch eine entsprechende Düse extrudiert werden. Diese Extrudate werden anschließend zwischen zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen zur endgültigen Form geformt, vorzugsweise unter Krafteinwirkung.

[0090] Wie bereits erwähnt, erfolgt die Formgebung zu der Endform der Darreichungsform durch Einsatz einer Mischung umfassend die Substanz (A) und das Polymer (C) mit einer Bruchfestigkeit von mindestens 400 N, vorzugsweise mindestens 500 N, vorzugsweise in Pulverform durch direkte Komprimierung unter Kraftein-

wirkung, wobei auf diese Mischung vor oder während der Krafteinwirkung Ultraschalleinwirkung vorgesehen ist. Die Kraft ist maximal die Kraft, die man üblicherweise zur Formgebung von Darreichungsformen, wie Tablletten, verwendet bzw. zum Verpressen von Granulaten zu der entsprechenden Endform.

[0091] Die erfindungsgemäß hergestellten Tabletten können auch Mehrschichttabletten sein.

[0092] Bei Mehrschichttabletten ist wenigstens die Schicht, welche die Substanz (A) enthält, einer Ultraschalleinwirkung und Krafteinwirkung zu unterziehen.

[0093] Die entsprechende notwendige Krafteinwirkung kann auch mit Hilfe von Extruderwalzen oder von Kalandarwalzen auf die Mischung aufgebracht werden. Vorzugsweise erfolgt die Formgebung der Darreichungsformen durch direktes Verpressen einer pulverförmigen Mischung aus den Komponenten der Darreichungsform oder entsprechenden daraus gebildeten Granulaten, wobei vorzugsweise während oder vor der Formgebung die Ultraschalleinwirkung erfolgt. Diese Einwirkung erfolgt solange, bis das Polymer (C) erreicht ist, was üblicherweise in weniger als 1 Sekunde bis maximal 5 Sekunden erreicht wird.

Verfahrensvariante 4:

[0094] Bei dieser Verfahrensvariante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden die Komponenten (A), (C) und ggf. (D) und ggf. vorhandene Hilfsstoffe (B), wie Antioxidantien, Weichmacher und/oder retardierende Hilfsstoffe mit Hilfe eines Planetwalzen-Extruders zu der erfindungsgemäßen Darreichungsform verarbeitet.

[0095] Planetwalzen-Extruder sind bekannt und u.a. ausführlich im Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik 1 (1989) „Grundlagen“ im Kapitel 1.2 „Klassifizierung von Extrudern“ Seiten 4 bis 6 beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0096] Im folgenden wird der Einsatz eines Planetwalzen-Extruders in dem erfindungsgemäßen Verfahren anhand der Fig. 2 und Fig. 3 erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

[0097] Fig. 2 zeigt den Schnitt durch einen Planetwalzen-Extruder und

[0098] Fig. 3 zeigt die Wirkungsweise des Planetwalzen-Extruders.

[0099] In Fig. 2 ist ein Planetwalzen-Extruder dargestellt, der gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden kann. Dieser Extruder weist im wesentlichen eine Welle 1 auf, die bezogen auf die Transportrichtung der zu extrudierenden Mischung der vorstehend aufgeführten Komponenten zunächst als Einzugschnecke 5 und im weiteren als Zentralspindel 3 des Planetwalzen-Extruders gestaltet ist. Um die Zentralspindel 3 sind vorzugsweise drei bis sieben Planetenspindeln 4 angeordnet, die wiederum von einem Mantel in Form eines Gehäuses 6 umgeben sind.

[0100] Im Planetwalzen-Extruder wird unter Bezugnahme auf Fig. 2 die Extrusion der im erfindungsgemäßen Verfahren zum Einsatz kommenden Zusammensetzung zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, vorzugsweise wie folgt durchgeführt. Wie durch Pfeil 2 dargestellt, werden die zu extrudierenden Komponenten durch die Dosiereinheit 7 in dem Bereich der Einzugsschnecke 5 dosiert und durch deren Drehung (Antrieb nicht dargestellt) in Richtung der Zentralspindel 3 befördert. Der Fachmann versteht, dass im Bereich der Einzugsschnecke ein Vermischen der Ausgangsstoffe (Komponenten) möglich ist. Es ist aber auch möglich, die Komponenten der Darreichungsform vorzumischen und diese Mischung über die Dosiereinheit 7 in dem Bereich der Einzugsschnecke 5 zu dosieren. Im Einzugsbereich des Planetwalzen-Extruders wird die Mischung gefördert. Durch Erwärmung bis mindestens zum Erweichungspunkt der Komponente (C) wird die Mischung aufgeschmolzen und dort im Bereich der Zentralspindel, d. h. im Extrusionsbereich die aufgeschmolzene Mischung durch Zusammenwirkung der Zentralspindel 3 und der Planetenspindeln 4 gefördert, weiter homogenisiert, komprimiert bzw. kompaktiert und durch die Düse 8 als Extrusionsstrang oder Extrusionsstränge, je nachdem wie viele Bohrungen die Düse aufweist, extrudiert. Die Düsengeometrie bzw. die Geometrie der Bohrungen ist frei wählbar. So kann die Düse bzw. die Bohrungen einen runden, ovalen oder länglichen Querschnitt aufweisen, wobei der runde Querschnitt vorzugsweise einen Durchmesser von 0,1 mm bis 15 mm, der längliche Querschnitt vorzugsweise mit einer maximalen Längsausdehnung von 21 mm und einer Querausdehnung von 10 mm vorliegt. Die Extrusionsdüse kann auch als Schlitzdüse gestaltet sein. Vorzugsweise hat die Düse bzw. die Bohrungen einen runden, ovalen oder länglichen Querschnitt. Sowohl der Mantel 6 des erfin-

dungsgemäß zum Einsatz kommenden Planetwalzen-Extruders als auch die Zentralspindel können beheizt oder gekühlt werden. Die entsprechende Temperierung, d. h. Beheizung oder Kühlung, richtet sich danach, dass die zu extrudierende Mischung mindestens eine Durchschnittstemperatur entsprechend der Erweichungstemperatur der Komponente (C) aufweist und nicht über eine Temperatur steigt, bei der die zur verarbeitende Substanz (A) Schaden nehmen kann. Vorzugsweise wird die Temperatur der zu extrudierenden Mischung unter 180°C, vorzugsweise unter 150°C, aber mindestens auf die Erweichungstemperatur der Komponente (C), eingestellt. Die verwendeten Bezugszeichen beziehen sich ausschließlich auf [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#).

[0101] Nach der Extrusion der geschmolzenen Mischung und gegebenenfalls Kühlung des extrudierten Stranges bzw. der extrudierten Stränge erfolgt eine nicht in [Fig. 2](#) dargestellte Zerkleinerung der Extrudate. Diese Zerkleinerung kann vorzugsweise durch Zerschneiden der Extrudate mittels mitlaufender oder rotierender Messer, Wasserstrahlschneider, Drähten, Klingen oder mit Hilfe von Laserschneidern durchgeführt werden.

[0102] Gegebenenfalls nach einem weiteren Abkühlen der zerkleinerten Extrudate, die vorzugsweise in Scheiben vorliegen, erfolgt gegebenenfalls ein Umformen in die Endform der Darreichungsform, wobei wenn nötig, wieder Wärmeeinwirkung erfolgt.

[0103] Diese Formgebung beispielsweise zu Tabletten kann dadurch erfolgen, dass das plastische Extrudat mit Hilfe von zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit vorzugsweise zur Plastifizierung einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt, unter Verpressung geformt wird.

[0104] Es ist aber auch möglich, aus den vereinzelten Extrudaten die Tabletten jeweils mit Hilfe einer gegebenenfalls beheizten Matrize und mindestens einem formgebenden Stempel zu formen. Dazu können vorzugsweise die nach der Zerkleinerung des extrudierten Stranges erhaltenen zylinderförmigen Granulate verwendet werden. Außer zu Tabletten verpresst, können diese Granulate oder andere erhaltene multipartikuläre Formen, wie Pellets oder Sphériode, auch in Kapseln abgefüllt werden, um als erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform verwendet zu werden.

[0105] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die durch mehrere Bohrungen der Extrusionsdüse extrudierten Stränge gegebenenfalls nach deren Abkühlung durch Verflechtung oder Umschlingung entsprechend einer Seilherstellung zu einem gegenüber den einzelnen extrudierten Strängen dickeren Strang zusammengeführt werden. Dieser Strang kann gegebenenfalls durch Anlösen mit geeignetem Lösungsmittel oder durch Erwärmung bis zum Erweichungspunkt des Polymers (C) und gegebenenfalls Entfernen des Lösungsmittels entsprechend der vorstehend aufgeföhrten Zerkleinerung und Verformung eines einzelnen Stranges weiter verarbeitet werden.

[0106] [Fig. 3](#) zeigt eine Querschnitt durch den Planetwalzen-Extruder. Um die sich drehende Zentralspindel 3 sind mindestens drei, in dem gezeigten Fall 6, Planetspindeln 4 angeordnet, deren Flanken 41 zu einem mit dem Flanken 31 der Zentralspindel 4 und zum anderen mit den Flanken 61 des Mantels 6 des Planetwalzen-Extruders zusammenwirken. Durch die Drehung der Zentralspindel 3 und das Abrollen der jeweiligen Flanken aufeinander drehen sich die Planetspindeln 4 jeweils wie mit Pfeil 42 um ihre eigene Achse und wie Pfeil 43 verdeutlicht, um die Zentralspindel 4 herum. Dadurch wird die erfindungsgemäß angestrebte Komprimierung bzw. Kompaktierung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Komponentenmischung der erfindungsgemäß hergestellten Darreichungsformen bewirkt. Die verwendeten Bezugszeichen beziehen sich ausschließlich auf [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#).

[0107] Sofern notwendig, kann der zum Einsatz kommende Planetwalzen-Extruder nicht nur einen Extrusionsbereich aufweisen, sondern mindestens noch einen weiteren, um gegebenenfalls auch die zu extrudierende Mischung entgasen zu können.

[0108] Das erfindungsgemäße Verfahren kann diskontinuierlich oder kontinuierlich, vorzugsweise kontinuierlich, durchgeführt werden.

Verfahrensvariante 5:

[0109] Zur Durchführung dieser Variante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden wenigstens die Komponenten (A), (C) und ggf. (D) und ggf. vorhandene Hilfsstoffe (B), wie Antioxidantien, Weichmacher und/oder retardierende Hilfsstoffe unter Zugabe eines Lösungsmittels für die Komponente (C),

d.h. für das oder die Polymere (C), zu der Darreichungsform verarbeitet.

[0110] Dazu werden die Komponenten (A), ggf. (B), (C) und die ggf. vorhandene Komponente (D) gemischt und die resultierende Formulierungsmischung nach Zugabe des Lösungsmittels und ggf. nach einer Granulierung zu der Darreichungsform geformt.

[0111] Die Mischung der Komponenten (A), ggf. (B), (C) und ggf. (D) erfolgt in einem dem Fachmann bekannten Mischgerät. Das Mischgerät kann beispielsweise ein Wälzmischer, Schüttelmischer, Schermischer oder Zwangsmischer sein.

[0112] Die Zugabe des Lösungsmittels für das Polymere (C) erfolgt zumindest in solchen Mengen, dass die Formulierungsmischung gleichmäßig befeuchtet wird.

[0113] Als Lösungsmittel für das Polymere (C) eignen sich vorzugsweise wässrige Lösungsmittel, wie Wasser, Mischungen von Wasser und aliphatischen Alkoholen, vorzugsweise Alkoholen mit C1 bis C6, Estern, Ethern, Kohlenwasserstoffen, besonders bevorzugt destilliertes Wasser, kurzkettige Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol oder wässrige Alkohollösungen.

[0114] Die Zugabe des Lösungsmittels erfolgt vorzugsweise unter Rühren. Anschließend wird die gleichmäßig befeuchtete Masse getrocknet. Die Trocknung erfolgt vorzugsweise unter Wärmeeinwirkung bei Temperaturen, bei denen eine Verfärbung der Masse ausgeschlossen werden kann. Durch einfache Vorversuche ist diese Temperatur feststellbar.

[0115] Vor oder nach der Trocknung kann die Masse auf Teilmassen aufgeteilt werden, die vorzugsweise jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entsprechen. Die entsprechend getrockneten Massen werden dann zu der Darreichungsform geformt.

[0116] Vorzugsweise geschieht dies unter Einsatz von Tablettenpressen.

[0117] Es ist auch möglich, die Befeuchtung der Formulierungsmischung so durchzuführen, dass vor der Zugabe des Lösungsmittels die Formulierungsmischung, vorzugsweise in Formen auf Teilmassen verteilt, in einem flüssigen Dispergierungsmittel unter Rühren zu dispergieren und dann das Lösungsmittel zuzugeben. Die Komponente (C) ist in dem Dispergiermittel nicht löslich, das mit dem Lösungsmittel mischbar sein muss.

[0118] Als Dispergiermittel eignen sich vorzugsweise hydrophile Lösungsmittel, wie aliphatische Alkohole, Ketone, Ester. Kurzkettige Alkohole werden bevorzugt eingesetzt.

[0119] Alternativ kann die Befeuchtung der Formulierungsmischung auch so erfolgen, dass das Lösungsmittel als Schaum in die Formulierungsmischung eingearbeitet wird. Vorzugsweise wird ein solcher Schaum des Lösungsmittels mit Hilfe hochtouriger Mixer, vorzugsweise unter Zugabe üblicher Schaumstabilisatoren, hergestellt. Beispielsweise eignen sich als Stabilisatoren hydrophile Polymere wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulose.

[0120] Vorzugsweise wird auch der Schaum unter Rühren in die Formulierungsmischung eingearbeitet, wodurch vorzugsweise eine granulierte Masse erhalten wird.

[0121] Die granulierte Masse wird vor oder nach ihrer Aufteilung in Teilmassen, die vorzugsweise der Masse einer Einheit der Darreichungsform entspricht, getrocknet und anschließend zur Darreichungsform geformt.

[0122] Die Trocknung und Formung kann vorzugsweise wie vorstehend angegeben erfolgen. Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch so durchgeführt werden, dass zu der Formulierungsmischung soviel Lösungsmittel zugegeben wird, dass eine formbare Paste entsteht.

[0123] Eine solche Paste kann vor oder nach ihrer Trocknung, die wie vorstehend aufgeführt, durchgeführt werden kann, in Teilmassen aufgeteilt werden und die getrockneten Massen gegebenenfalls nach einer weiteren Verteilung jeweils auf eine Masse entsprechend der Masse einer Einheit der Darreichungsform zur Darreichungsform geformt oder umgeformt werden.

[0124] Dabei ist es möglich, die Teilmassen in Form von Strängen auszubilden, die mit Hilfe eines Siebes oder eines Strangformers erzeugt werden können. Die getrockneten Stränge werden vorzugsweise vereinzelt und

zur Darreichungsform geformt. Diese Formung erfolgt vorzugsweise mit Hilfe einer Tablettenpresse, unter Einsatz von Formwalzen oder mit Walzen ausgerüsteten Formbändern.

[0125] Es ist auch möglich, die Paste zu einem flächenförmigen Gebilde zu verarbeiten und aus dem getrockneten Gebilde die Darreichungsform zu stanzen.

[0126] Vorteilhafterweise wird die Paste mit Hilfe eines Extruders verarbeitet, wobei je nach Gestaltung der Extrusion diese Stränge oder flächenförmigen Gebilde erzeugt werden, die durch Abschlagen oder Schneiden bzw. Stanzen vereinzelt werden. Die vereinzelten Teilmassen können wie vorstehend ausgeführt zu der Darreichungsform geformt, verformt oder ausgestanzt werden. Entsprechende Vorrichtungen sind dem Fachmann bekannt.

[0127] Dabei kann das erfindungsgemäße Verfahren kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden.

[0128] Es ist auch möglich, zu der Formulierungsmischung soviel Lösungsmittel zuzugeben, dass zumindest die Polymerkomponente (C) gelöst wird. Eine solche Lösung oder Dispersion/Suspension wird vorzugsweise zu einem flächenförmigen Gebilde verarbeitet, wobei bevorzugt ein Extruder mit einer Flachdüse zum Einsatz kommt oder die Lösung auf eine flächenförmige, ebene Unterlage ausgegossen wird.

[0129] Nach Trocknung, wie vorstehend angegeben, können aus den flächenförmigen Gebilden die Darreichungsformen durch Stanzen oder Kalandrieren erhalten werden. Es ist auch möglich, die Lösung, wie vorstehend angegeben, zu Strängen zu verarbeiten und diese, bevorzugt nach ihrer Trocknung, zu vereinzeln und zur Darreichungsform zu formen.

[0130] Alternativ kann die Lösung auch in solchen Teilmengen aufgeteilt werden, dass sie nach dem Trocknen jeweils der Masse einer Einheit der Darreichungsform entspricht, wobei vorzugsweise dafür bereits Formen entsprechend der Form einer Einheit der Darreichungsform eingesetzt werden.

[0131] Sofern die Lösung in beliebige Teilmengen aufgeteilt wird, können die Teilmengen nach dem Trocknen gegebenenfalls wieder vereinigt und zu der Darreichungsform geformt werden, wie z. B. in eine Kapsel abgefüllt oder zu einer Tablette verpresst werden.

[0132] Vorzugsweise werden die mit Lösungsmittel versetzten Formulierungsmischungen bei Temperaturen von 20°C bis 40°C verarbeitet, wobei außer bei der Trocknung zur Entfernung des Lösungsmittels und des ggf. vorhandenen Dispergierungsmittels keine höheren Temperaturen angewendet werden. Die Temperatur zum Trocknen muss unterhalb der Zersetzungstemperatur der Komponenten gewählt werden. Gegebenenfalls kann nach der Formgebung zur Darreichungsform nochmals eine Trocknung entsprechend der vorstehend beschriebenen Trocknung erfolgen.

[0133] Es sind auch Kombinationen einzelner Verfahrensschritte der vorstehenden Verfahrensvarianten möglich, um die erfindungsgemäße Darreichungsform herzustellen.

[0134] Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffes auf. Sie eignet sich dabei vorzugsweise für eine 2x tägliche Verabreichung an Patienten.

[0135] Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann einen oder mehrere Substanzen (A) zumindest teilweise in einer darüber hinaus retardierten Form aufweisen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten der Substanz in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Substanzfreisetzung muss aber so gesteuert sein, daß durch die Zugabe von retardierenden Materialien keine Beeinträchtigung der notwendigen Härte erfolgt.

[0136] Die kontrollierte Freisetzung aus der erfindungsgemäßen Darreichungsform wird vorzugsweise durch Einbettung der Substanz in eine Matrix erzielt. Die als Matrixmaterialien dienenden Hilfsstoffe kontrollieren die Freisetzung. Matrixmaterialien können beispielweise hydrophile, gelbildende Materialien sein, woraus die Freisetzung hauptsächlich durch Diffusion erfolgt, oder hydrophobe Materialien, woraus die Freisetzung hauptsächlich durch Diffusion aus den Poren in der Matrix erfolgt.

[0137] Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden,

welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

[0138] Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langketigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C12-C30-Fettsäuren und/oder C12-C30-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

[0139] Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als Matrixmaterialien einzusetzen.

[0140] Des weiteren können auch die Komponenten (C) und ggf. vorhandene Komponente (D), die zur Erzielung der erfindungsgemäß notwendigen Bruchfestigkeit von mindestens 400 N dienen, bereits als zusätzliche Matrixmaterialien dienen.

[0141] Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst. Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

[0142] Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge sind dem Fachmann beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt N. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers bekannt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0143] Bei den erfindungsgemäß erhaltenen Darreichungsformen wird die Bruchfestigkeit nach der aufgeführten Meßmethode bestimmt, wobei von Tabletten abweichende Darreichungsformen ebenso geprüft werden.

[0144] Zur Ermittlung der Bruchfestigkeit der erfindungsgemäßen Darreichungsform werden Darreichungsformen, bevorzugt Tabletten, mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Höhe von 5 mm hergestellt.

[0145] Mit diesen Darreichungsformen, vorzugsweise Tabletten, wird gemäß der Methode zur Bestimmung der Bruchfestigkeit von Tabletten, veröffentlicht im Europäischen Arzneibuch 1997, Seite 143, 144, Methode Nr. 2.9.8. unter Einsatz der nachstehend aufgeführten Apparatur die Bruchfestigkeit der Darreichungsform bestimmt. Als Apparatur für die Messung wird eine Zwick Materialprüfmaschine „Zwick Z 2.5“, Materialprüfmaschine Fmax 2.5 kN mit einem Traversenweg von max. 1150 mm, der durch einen Aufbau mit Hilfe einer Säule und einer Spindel einzustellen ist, einen freien Arbeitsraum nach hinten von 100 mm und einer zwischen 0,1 bis 800 mm/min. einstellbaren Prüfgeschwindigkeit und einer Software: testControl eingesetzt. Es wird ein Druckstempel mit schraubbaren Einsätzen und einem Zylinder (Durchmesser 10 mm), ein Kraftaufnehmer, Fmax. 1 kN, Durchmesser 8 mm, Klasse 0.5 ab 10 N, Klasse 1 ab 2 N nach ISO 7500-1, mit Hersteller-Prüfzertifikat M nach DIN 55350-18 (Zwick-Bruttokraft Fmax 1,45 kN) zur Messung eingesetzt (alles Apparaturen der Firma Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) mit der Bestell-Nr. BTC-FR 2.5 TH. D09 für die Prüfmaschine, der Bestell-Nr. BTC-LC 0050N. P01 für den Kraftaufnehmer, der Bestell-Nr. BO 70000 S06 für die Zentriervorrichtung.

[0146] Fig. 4 zeigt die Messung der Bruchfestigkeit einer Tablette, insbesondere die dafür eingesetzte Justierungsvorrichtung (6) der Tablette (4) vor und während der Messung. Dazu wird die Tablette (4) zwischen der oberen Druckplatte (1) und der unteren Druckplatte (3) der nicht dargestellten Vorrichtung zur Kraftaufbringung mit Hilfe von zwei 2-teiligen Einspannvorrichtungen, die jeweils mit der oberen bzw. unteren Druckplatte nach Einstellung des zur Aufnahme und zur Zentrierung der zu messenden Tablette notwendigen Abstands (5) fest verbunden (nicht dargestellt) werden. Zur Einstellung des Abstands (5) können die 2-teiligen Einspannvorrichtungen jeweils auf der Druckplatte, auf der sie gelagert sind, horizontal nach außen oder innen bewegt werden. Die verwendeten Bezugszeichen beziehen sich ausschließlich auf Fig. 4.

[0147] Als bruchfest bei einer bestimmten Krafteinwirkung werden auch die Tabletten eingestuft, bei denen kein Bruch feststellbar, aber ggf. eine plastische Verformung der Tablette durch die Krafteinwirkung erfolgt ist.

[0148] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

[0149] In einer Reihe von Beispielen wurden Diltiazem Hydrochlorid, Verapamil Hydrochlorid und Carbamazepin als Wirkstoffe (Substanz (A)) verwendet.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1:

| Komponenten | Pro Tablette | Gesamtansatz |
|---|--------------|--------------|
| Diltiazem HCl | 90,0 mg | 720 mg |
| Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals) | 154,2 mg | 1233,6 mg |
| Gesamtgewicht | 244,2 mg | 1,9536 g |

[0150] Alle Komponenten wurden in einem Freifallmischer gemischt. Ein Tablettierwerkzeug mit Oberstempern, Unterstempern und Matrize für Tabletten mit 10 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 8 mm wurde in einem Heizschränk auf 80°C erhitzt. Mittels des erhitzten Werkzeugs wurden jeweils 300 mg der Pulververmischung verpresst, wobei der Pressdruck für mindestens 15 s aufrechterhalten wurde durch Einspannen des Tablettierwerkzeugs in einen Schraubstock.

[0151] Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

[0152] Die Tablette konnte mit einem Hammer nicht zerkleinert werden. Dies war auch mit Hilfe von Mörser und Pistill nicht möglich.

[0153] Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung wurde in der Blattrührerapparatur nach Pharm. Eur. Bestimmt (Paddle mit Sinker). Die Temperatur des Freisetzungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 50 min⁻¹. Zu Beginn der Untersuchung wurde jede Tablette in jeweils 900 ml künstlichen Magensaft pH 1,2 gegeben. Nach 30 Minuten wurde durch Zugabe von Lauge der pH-Wert auf 2,3 erhöht, nach weiteren 90 Minuten auf pH 6,5 und nach nochmals 60 weiteren Minuten auf pH 7,2. Die jeweils zu einem Zeitpunkt im Lösungsmittel befindliche freigesetzte Menge des Wirkstoffs wurde spektral-photometrisch bei 236 nm in 2 mm Küvetten bestimmt.

| Zeit | Freigesetzte Menge |
|---------|--------------------|
| 30 min | 12 % |
| 240 min | 43 % |
| 480 min | 63 % |
| 600 min | 71 % |
| 720 min | 77 % |

Beispiel 2:

[0154] Analog zu Beispiel 1 wurden Oblong-Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm und einer Längsaus-

dehnung von 20 mm mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

| Komponenten | Pro Tablette | Gesamtansatz |
|---|--------------|--------------|
| Verapamil HCl | 240,0 mg | 1920 mg |
| Polyethylenoxid, NF, MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals) | 411,4 mg | 3291,2 mg |
| Gesamtgewicht | 651,4 mg | 4,2112 g |

[0155] Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

[0156] Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs wurde analog zu Beispiel 1 bestimmt (UV-Detektion bei 279 nm) und betrug:

| Zeit | Freigesetzte Menge |
|---------|--------------------|
| 30 min | 6 % |
| 240 min | 20 % |
| 480 min | 30 % |
| 600 min | 35 % |
| 720 min | 39 % |

Beispiel 3:

[0157] Analog zu Beispiel 1 wurden runde Tabletten mit einem Durchmesser von 20 mm folgender Zusammensetzung hergestellt:

| Komponenten | Pro Tablette | Gesamtansatz |
|----------------------|--------------|--------------|
| Carbamazepin | 600 mg | 4800 mg |
| Polyethylenoxid, NF, | 1028,5 mg | 8228,0 mg |

| | | |
|---|-----------|----------|
| MG 7 000 000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals) | | |
| Gesamtgewicht | 1628,5 mg | 13,028 g |

[0158] Die Bruchfestigkeit der Tabletten wurde gemäß der angegebenen Methode mit Hilfe der angegebenen Apparatur bestimmt. Bei einer Krafteinwirkung von 500 N trat kein Bruch der Tabletten auf.

[0159] Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffs wurde analog zu Beispiel 1 bestimmt (UV-Detektion bei 285 nm) und betrug:

| Zeit | Freigesetzte Menge |
|---------|--------------------|
| 30 min | 1 % |
| 240 min | 5 % |
| 480 min | 9 % |
| 600 min | 11 % |
| 720 min | 13 % |

Patentansprüche**1. Darreichungsform umfassend**

- eine physiologisch wirksame Substanz (A) mit zumindest teilweise retardierter Freisetzung;
 - gegebenenfalls einen oder mehrere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe (B); und
 - ein synthetisches oder natürliches Polymer (C);
- wobei die Darreichungsform eine Bruchfestigkeit von mindestens 400 N aufweist.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie keine psychotrop wirkende Substanz enthält.

3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Wachs (D) enthält.

4. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz (A) ein Nahrungsergänzungsmittel oder ein Arzneistoff ist.

5. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Tablette vorliegt.

6. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie in multipartikulärer Form; vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, gegebenenfalls zu Tabletten verpresst oder in Kapseln abgefüllt, vorliegt.

7. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer (C) ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polymethylenoxid, Polyethylenoxid, Polypropylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, Polystyrol, Polyacrylat, deren Copolymerisaten, und deren Mischungen.

8. Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer (C) ein Molekulargewicht von mindestens $0,5 \cdot 10^6$ g/mol, bevorzugter mindestens $1,0 \cdot 10^6$ g/mol und noch bevorzugter $1,0 \cdot 10^6$ bis $15 \cdot 10^6$ g/mol aufweist.

9. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens ein Wachs (D) mit einem Erweichungspunkt von mindestens 50°C umfasst.

10. Darreichungsform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Wachs (D) Carnaubawachs oder Bienenwachs ist.

11. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz (A) in einer Retardmatrix vorliegt.

12. Darreichungsform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer (C) und/oder das gegebenenfalls vorhandene Wachs (D) als Retardmatrixmaterial dient.

13. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie unter physiologischen Bedingungen nach 5 Stunden höchstens 99% der Substanz (A) freisetzt.

14. Darreichungsform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie weder Tramadol Hydrochlorid noch Oxycodon Hydrochlorid enthält.

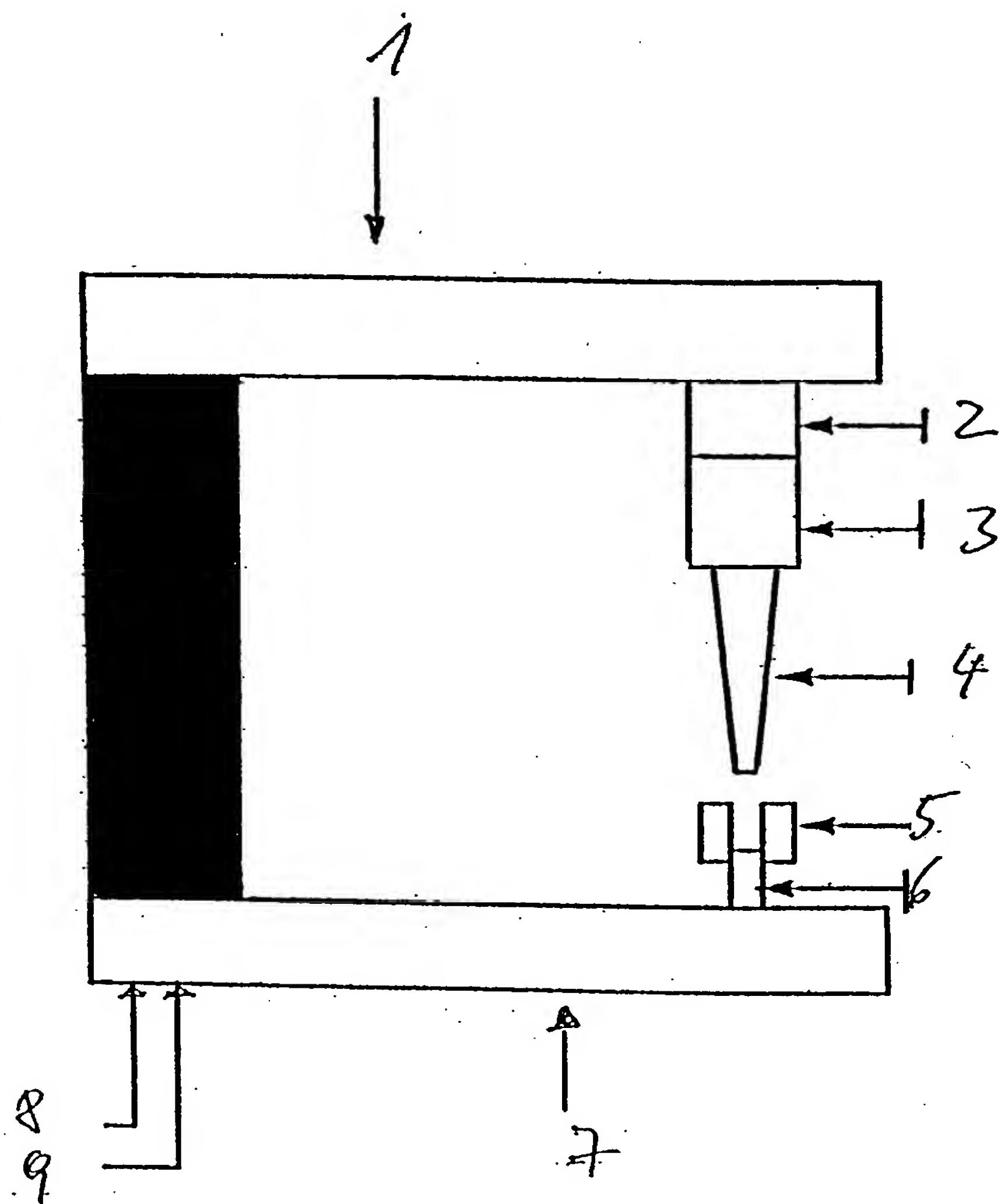
15. Darreichungsform nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz (A) ein Arzneistoff ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des alimentären Systems und Stoffwechsels; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Bluts und der blutbildenden Organe; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems; Dermatika; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Urogenitalsystems und Sexualhormonen; systemischen Hormonpräparaten ausschließlich Sexualhormonen und Insulinen; Antiinfektiva zur systemischen Anwendung; antineoplastischen und immunmodulierenden Mitteln; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen der Muskeln und des Skelettsystems; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Nervensystems; antiparasitären Mitteln, Insektiziden und Repellenzien; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen des Respirationstrakts; Mitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Erkrankungen der Sinnesorgane; Allgemeinen Diätetika und Radiotherapeutika.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

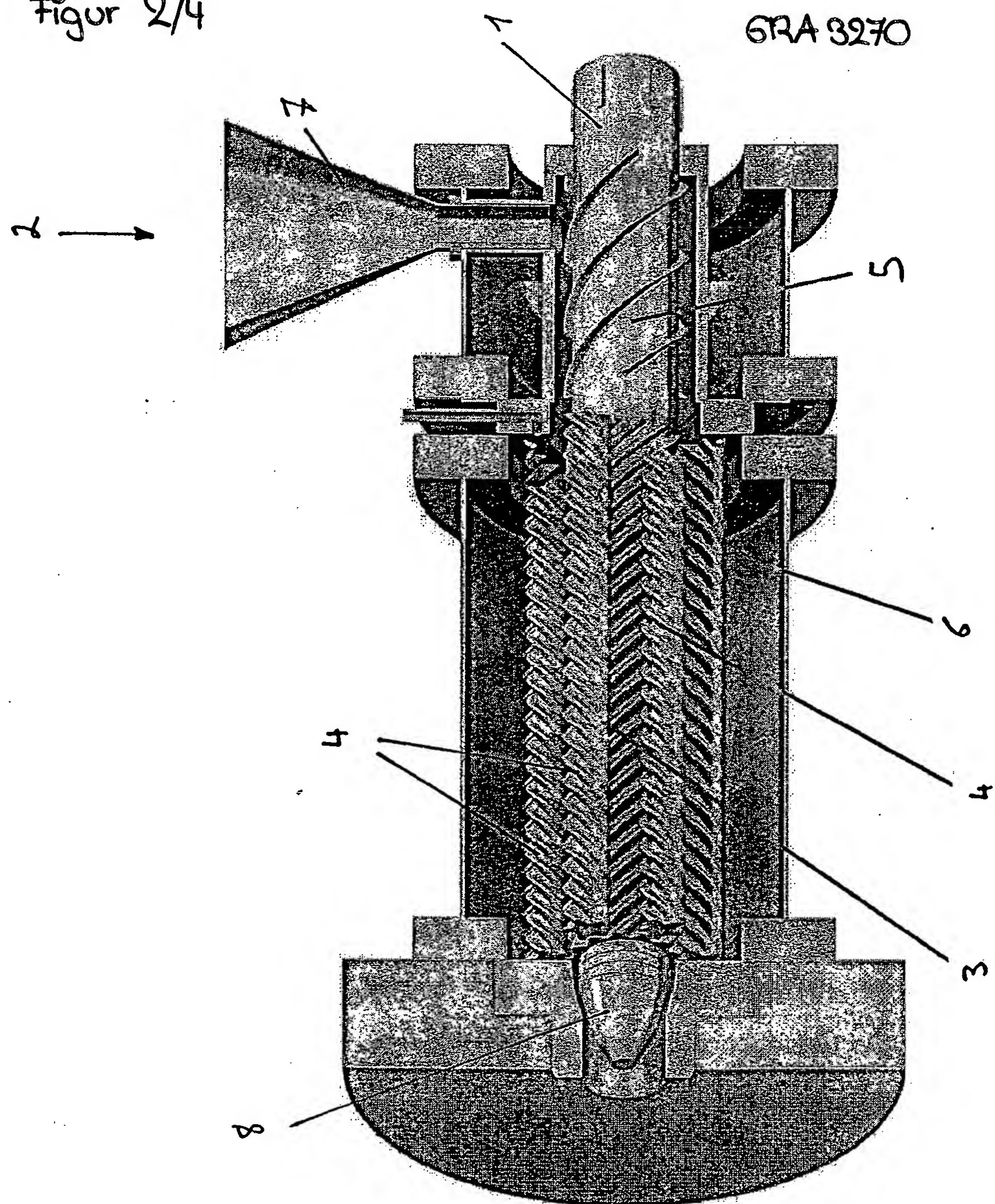
Figur 1/4

GRA3270



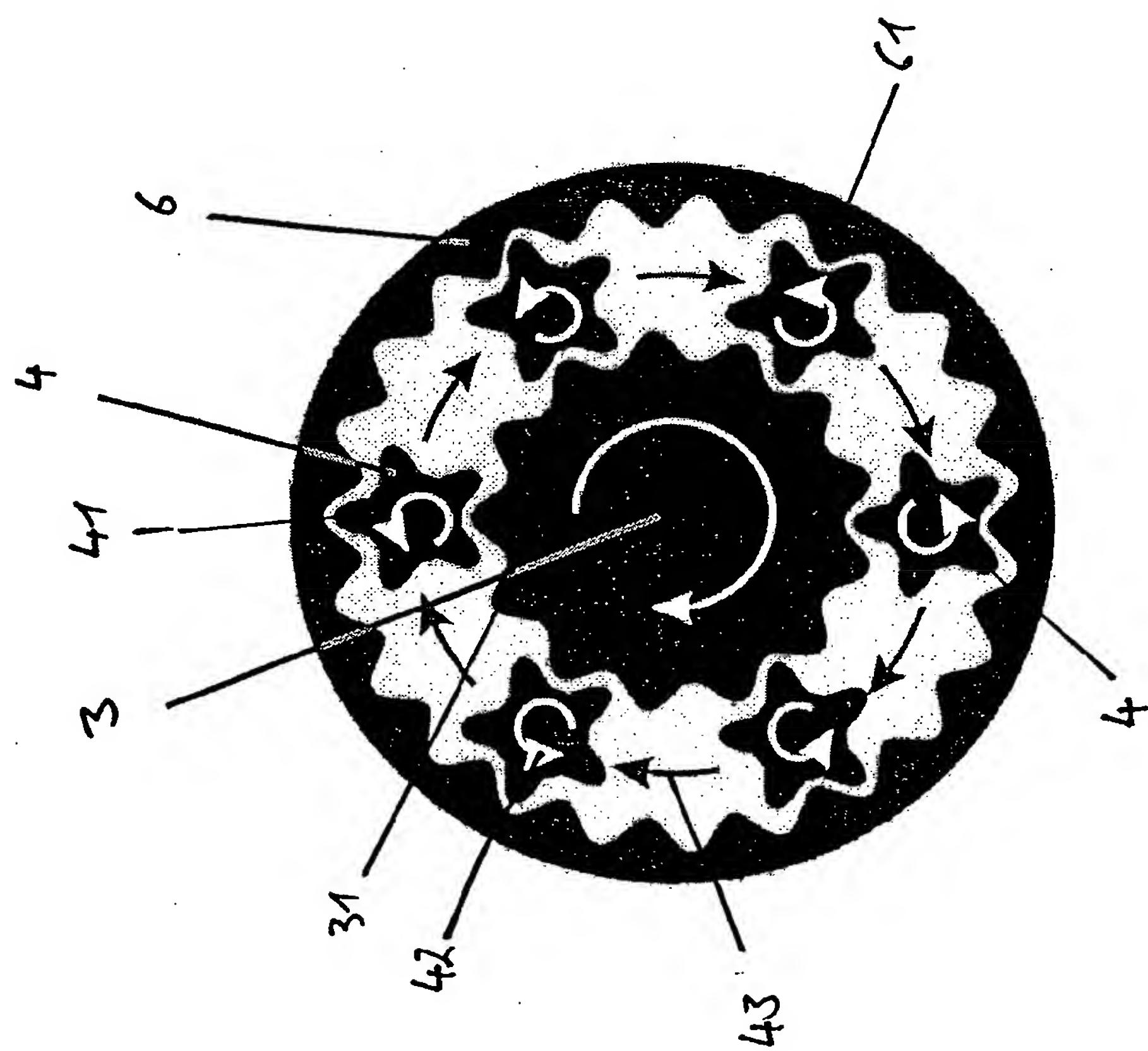
Figur 2/4

GRA 3270



Figur 3/4

GRAS270



Figur 4/4

GRAS270

